

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Krka 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg febuxostata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

- laktoza (u obliku hidrata): 73 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Prljavo ružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 16 mm x 8 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Febuxostat Krka je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena peroralna doza lijeka Febuxostat Krka je 80 mg jednom dnevno, neovisno o unosu hrane. Ako je nakon 2 do 4 tjedna mokraćna kiselina u serumu > 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), može se razmotriti primjena 120 mg lijeka Febuxostat Krka jednom dnevno.

Febuxostat Krka djeluje dovoljno brzo da se ponovno mjerenje mokraćne kiseline u serumu može provesti nakon 2 tjedna. Terapijski cilj je smanjiti i održavati razine mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

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

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost i sigurnost febuxostata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre

(Child-Pugh stadij C).

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

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

Međutim, u naknadnom ispitivanju provedenom nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FAST), febeksostat je bio neinferioran u odnosu na alopurinol s obzirom na incidenciju kardiovaskularnih događaja sa i bez smrtnog ishoda.

Liječenje ove skupine bolesnika treba provoditi oprezno i redovito ih nadzirati.

Za daljnje pojedinosti o kardiovaskularnoj sigurnosti febeksostata vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Alergija/preosjetljivost na lijek

Nakon stavljanja lijeka u promet su prikupljene rijetke prijave ozbiljnih alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/šok. U većini slučajeva su se te reakcije pojavile tijekom prvog mjeseca liječenja febeksostatom. Neki, ali ne svi, od tih bolesnika imali su oštećenje funkcije bubrega i/ili su ranije prijavili preosjetljivost na alopurinol. Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), su u nekim slučajevima uključivale vrućicu, hematološke promjene, zahvaćanje bubrega ili jetre.

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

Akutni napadaji gihta

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

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

Taloženje ksantina

U bolesnika u kojih je brzina stvaranja urata znatno povećana (npr. maligna bolest i njezino liječenje, Lesch-Nyhanov sindrom), apsolutna koncentracija ksantina u urinu u rijetkim se slučajevima može povećati u dovoljnoj mjeri da uslijedi njegovo taloženje u urinarnom traktu. Kako nema iskustva o primjeni febeksostata, ne preporučuje se njegova primjena u te populacije bolesnika.

Merkaptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se primjena febeksostata u bolesnika istodobno liječenih merkaptopurinom/azatioprinom, jer inhibicija ksantin oksidaze febeksostatom može uzrokovati povišene koncentracije merkaptopurina/azatioprina u plazmi, što može rezultirati teškom toksičnošću. Kada se ova kombinacija ne može izbjeći preporučuje se sniženje doze merkaptopurina/azatioprina na 20% ili niže od prethodno propisane doze, kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.5 i 5.3).

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

Primatelji transplantiranih organa

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

Teofilin

Istodobna primjena 80 mg febeksostata i jednokratne doze teofilina od 400 mg u zdravih ispitanika pokazala je da nema farmakokinetičkih interakcija (vidjeti dio 4.5). Febeksostat od 80 mg može se koristiti u bolesnika istodobno liječenih teofilinom bez rizika od porasta razine teofilina u plazmi. Za febeksostat od 120 mg nisu dostupni podaci.

Poremećaji funkcije jetre

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

Poremećaji funkcije štitnjače

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

Pomoćne tvari

Febuxostat Krka sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Merkaptopurin/azatioprin

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

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

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

Nisu provedena ispitivanja interakcija febeksostata s ostalim citotoksičnim kemoterapeutičkim. Ne postoje podaci o sigurnosti febeksostata tijekom liječenja ostalim citotoksičnim lijekovima.

Roziglitazon/supstrati CYP2C8

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

Teofilin

Provedeno je ispitivanje interakcija s febeksostatom u zdravim ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja razine cirkulirajućeg teofilina kao što je izvješteno kod primjene s drugim inhibitorima XO. Rezultati ispitivanja su pokazali da istodobna primjena 80 mg febeksostata jednom dnevno i jednokratne doze teofilina od 400 mg ne utječe na farmakokinetiku ili sigurnost primjene teofilina. Stoga nema posebnih mjera opreza pri istodobnoj primjeni febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i drugi inhibitori glukuronidacije

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

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

Induktori glukuronidacije

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

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febeksostat se može primjenjivati istodobno s kolhicinom i indometacinom, bez potrebe prilagodbe doze febeksostata ili istodobno primijenjene djelatne tvari.

Nije potrebna prilagodba doze febeksostata kad se primjenjuje zajedno s hidroklorotiazidom.

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

Desipramin/supstrati CYP2D6

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

Antacidi

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom primjene febeksostata prijavljene su somnolencija, omaglica, parestezija i zamagljen vid. Bolesnici trebaju postupati s oprezom tijekom upravljanja vozilima i strojevima i sudjelovanja u opasnim aktivnostima, sve dok nisu prilično sigurni da Febuxostat Krka u njih ne utječe negativno na provedbu tih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg), ispitivanjima sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FAST ispitivanje: 3001 ispitanik primio je barem jednu dozu od 80 mg do 120 mg) i nakon

stavljanja lijeka u promet su napadi gihta, poremećaji jetrene funkcije, proljev, mučnina, glavobolja, omaglica, dispneja, osip, pruritus, artralgiya, mialgija, bolovi ekstremiteta, edem i umor. Ove nuspojave su većinom bile blage ili umjerene. Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su se pojavile ozbiljne reakcije preosjetljivosti na feboksostat, od kojih su neke imale sustavne simptome, te su rijetko zabilježeni događaji iznenadne srčane smrti.

Tablični prikaz nuspojava

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

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

Tablica 1: Nuspojave u dugoročnim nastavcima ispitivanja faze 3, ispitivanjima sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Rijetko</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*, anemija [#]
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Rijetko</u> Anaфилактиčka reakcija*, preosjetljivost na lijek*
Endokrini poremećaji	<u>Manje često</u> Povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi, hipotireoza
Poremećaji oka	<u>Manje često</u> Zamagljen vid <u>Rijetko</u> Okluzija retinalne arterije [#]
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Često***</u> Napadi gihta <u>Manje često</u> Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje tjelesne težine <u>Rijetko</u> Smanjenje tjelesne težine, pojačan apetit, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> Smanjen libido, nesanica <u>Rijetko</u> Nervoza, depresivno raspoloženje [#] , poremećaj spavanja [#]
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često</u> Glavobolja, omaglica <u>Manje često</u> Parestezija, hemipareza, letargija [#] , somnolencija, promjena osjeta okusa, hipoestezija, hiposmija <u>Rijetko</u> Ageuzija [#] , osjećaj pečenja [#]
Poremećaji uha i labirinta	<u>Manje često</u> Tinitus <u>Rijetko</u> Vrtoglavica [#]
Srčani poremećaji	<u>Manje često</u> Atrijska fibrilacija, palpitacije, abnormalni EKG, aritmija [#] <u>Rijetko</u> Iznenadna srčana smrt*
Krvožilni poremećaji	<u>Manje često</u> Hipertenzija, naleti crvenila, naleti vrućine <u>Rijetko</u> Cirkulatorni kolaps [#]
Poremećaji dišnog sustava	<u>Često</u> Dispneja

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

Pretrage	<u>Manje često</u> Povišene amilaze u krvi, smanjen broj trombocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj limfocita, povišen kreatin u krvi, povišen kreatinin u krvi, snižen hemoglobin, povišena ureja u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišen kolesterol u krvi, snižen hematokrit, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kalij u krvi, povišen INR[#] <u>Rijetko</u> Povišena glukoza u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen broj crvenih krvnih stanica, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Manje često</u> Kontuzija[#]

* Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

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

Opis pojedinih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavile su se rijetke ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febeksostat, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/šok. Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza karakterizirani su progresivnim kožnim osipom udruženim s mjehurima ili lezijama sluznice i iritacijom očiju. Reakcije preosjetljivosti na febeksostat mogu uključivati sljedeće simptome: kožne promjene karakterizirane infiltrativnim makulopapuloznim eruptivnim osipom, generaliziranim ili ekfolijativnim osipom, ali i kožnim lezijama, edemom lica, vrućicom, hematološkim abnormalnostima poput trombocitopenije i eozinofilije, te zahvaćenošću jednog ili više organa (jetra i bubrež, uključujući tubulointersticijski nefritis) (vidjeti dio 4.4).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predozirane bolesnike treba liječiti simptomatski i suportivnim mjerama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

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

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

Tablica 2 daje sažet prikaz rezultata primarne mjere ishoda djelotvornosti:

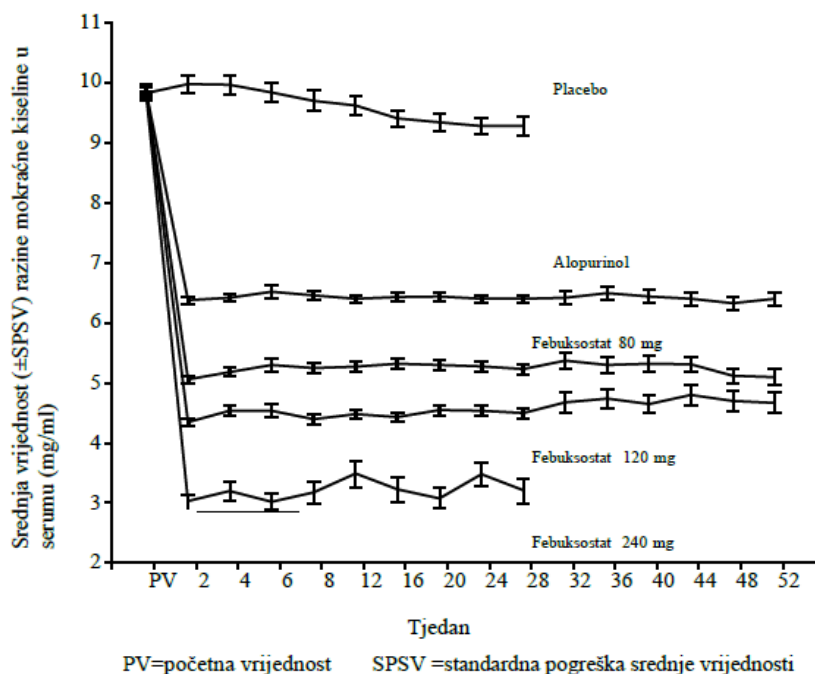
Tablica 2
Udio bolesnika s razinama mokraćne kiseline u serumu $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$)
Zadnje tri mjesečne kontrole

Ispitivanje	Febuksostat 80 mg jednom dnevno	Febuksostat 120 mg jednom dnevno	Alopurinol 300 / 100 mg jednom dnevno ¹
APEX	48%*	65%* [#]	22%

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

Sposobnost febeksostata da snizi razinu mokraćne kiseline u serumu bila je brza i trajna. Snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu na <6,0 mg/dl (357 μmol/l) uočeno je do kontrole bolesnika nakon 2 tjedna i zadržalo se tijekom cijelog liječenja. Srednje vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu tijekom vremena za svaku skupinu liječenja u dva pivotalna ispitivanja faze 3 prikazane su na slici 1.

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



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

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

Udio bolesnika s razinom urata u serumu <6,0 mg/dl (357 μmol/l) na završnoj kontroli bio je 45% za febeksostat od 40 mg, 67% za febeksostat od 80 mg i 42% za alopurinol od 300/200 mg.

Primarna mjera ishoda u podskupini bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

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

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

U CONFIRMS ispitivanju je prospektivno analizirana skupina bolesnika s gihtom i oštećenom funkcijom bubrega, te je pokazano da je u bolesnika s gihtom i blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (65% promatranih ispitanika) febuksostat značajno djelotvorniji u sniženju razine serumskih urata na $<6,0$ mg/dl u odnosu na alopurinol 300 mg/200 mg.

Primarna mjera ishoda u podskupini bolesnika s mokraćnom kiselinom u serumu ≥ 10 mg/dl
Oko 40% bolesnika (kombinirani podaci iz ispitivanja APEX i FACT) imalo je početnu razinu mokraćne kiseline ≥ 10 mg/dl. U ovoj podskupini febuksostat je postigao primarnu mjeru ishoda djelotvornosti (razina mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl prilikom zadnje 3 kontrole) u 41% (80 mg jednom dnevno), 48% (120 mg jednom dnevno) i 66% (240 mg jednom dnevno) bolesnika, u usporedbi s 9% u skupini koja je primala alopurinol 300 mg/100 mg jednom dnevno i 0% u skupini koja je primala placebo.

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

Klinički ishodi: udio bolesnika koji zahtijevaju liječenje akutnog napada gihta
APEX ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febuksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febuksostatu 80 mg (28%), alopurinolu 300 mg (23%) i placebo (20%). Akutni napadi gihta bili su češći u profilaktičkom razdoblju, a zatim su s vremenom postupno postali rjeđi. Akutni napadi gihta liječeni su u 46% do 55% ispitanika od 8. do 28. tjedna. Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (24.-28. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta u 15% (febuksostat 80 mg, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) i 20% (placebo) ispitanika.

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

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

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

Dugotrajni, otvoreni produžeci ispitivanja

EXCEL ispitivanja (C02-021): Excel ispitivanje bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze 3 kontrolirano alopurinolom, produljeno ispitivanje sigurnosti za bolesnike koji su završili pivotalna ispitivanja faze 3 (APEX ili FACT). Ukupno je bilo uključeno 1086 bolesnika: dobivali su febeksostat 80 mg jednom dnevno (n=649), febeksostat 120 mg jednom dnevno (n=292) i alopurinol 300/100 mg jednom dnevno (n=145). U oko 69% bolesnika nije bilo potrebno mijenjati liječenje kako bi se postigao stabilan učinak. Bolesnici kojima je u tri uzastopna mjerenja razina mokraćne kiseline u serumu bila veća od 6,0 mg/dl bili su isključeni iz ispitivanja. Razine urata u serumu bile su održavane tijekom vremena (to jest 91% i 93% bolesnika koji su inicijalno liječeni febeksostatom 80 mg, odnosno 120 mg imali su mokraćnu kiselinu u serumu nižu od 6 mg/dl u 36. mjesecu).

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

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

FOCUS ispitivanje (TMX-01-005) bilo je otvoreno, multicentrično, produljeno ispitivanje sigurnosti faze 2 u trajanju od 5 godina za bolesnike koji su završili 4 tjedna dvostruko slijepog ispitivanja doziranja febeksostata TMX-00-004.

Bilo je uključeno 116 bolesnika koji su inicijalno dobivali febeksostat 80 mg jednom dnevno. U 62% bolesnika nije bila potrebna prilagodba doze kako bi se održala razina mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl, a u 38% bolesnika bilo je potrebna prilagodba doze kako bi se postigla krajnja stabilna doza.

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

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

Dugotrajna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

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

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

Ukupno 56,6% bolesnika uključenih u ispitivanje prijevremeno je prekinulo liječenje, a 45% bolesnika nije napravilo sve posjete tijekom ispitivanja. Ukupno je praćeno 6190 bolesnika tijekom medijana od 32 mjeseca, a medijan trajanja izloženosti bio je 728 dana u skupini na febeksostatu (n 3098) i 719 dana u skupini na alopurinolu (n 3092). Primarna mjera ishoda za MACE pojavila se sa sličnom stopom u skupini na febeksostatu i skupini na alopurinolu (10,8% u odnosu na 10,4% bolesnika; omjer rizika [engl. *hazard ratio*, HR] 1,03; dvostrani 95% ponovljeni interval pouzdanosti [engl. *confidence interval*, CI] 0,89-1,21). U analizi pojedinačnih MACE komponenti, stopa KV smrti bila je viša na febeksostatu nego na alopurinolu (4,3% u odnosu na 3,2% bolesnika; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Stope drugih MACE događaja bile su slične u skupini febeksostata i skupini alopurinola, odnosno: nefatalni infarkt miokarda (3,6% u odnosu na 3,8% bolesnika; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nefatalni moždani udar (2,3% u odnosu na 2,3% bolesnika; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i hitna revaskularizacija zbog nestabilne angine (1,6% u odnosu na 1,8% bolesnika; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka također je bila viša u skupini febeksostata nego u skupini alopurinola (7,8% u odnosu na 6,4% bolesnika; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), što je uglavnom bilo uzrokovano višom stopom KV smrti u toj skupini (vidjeti dio 4.4). Stope slučajeva u kojima je određena hospitalizacija zbog srčanog zatajenja, prijema u bolnicu zbog aritmija koje nisu povezane s ishemijom, venskih tromboembolijskih događaja i hospitalizacije zbog tranzitorne ishemijske atake bile su usporedive za skupinu febeksostata i skupinu alopurinola.

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

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

Liječenje febeksostatom nije bilo povezano s porastom KV smrti ili smrti bilo kojeg uzroka, u ukupnoj populaciji ili u podskupini bolesnika koji su na početku imali infarkt miokarda, moždani udar ili AKS u anamnezi. Sveukupno je bilo manje smrti u skupini na febeksostatu (62 KV smrti i 108 smrti bilo kojeg uzroka) nego u skupini na alopurinolu (82 KV smrti i 174 smrti bilo kojeg uzroka).

Došlo je do većeg sniženja razina mokraćne kiseline uz liječenje febeksostatom u usporedbi s liječenjem alopurinolom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

8 sati.

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

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Febeksostat se eliminira putem jetre i bubrega. Nakon peroralno primijenjene doze od 80 mg febeksostata označenog s ^{14}C , oko 49% doze je nađeno u urinu u obliku nepromijenjenog febeksostata (3%), acil glukuronida djelatne tvari (30%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (13%) te drugih nepoznatih metabolita (3%). Uz izlučivanje putem urina, oko 45% doze nalazi se u stolici u obliku nepromijenjenog febeksostata (12%), acil glukuronida djelatne tvari (1%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (25%) te drugih nepoznatih metabolita (7%).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višekratnih doza od 80 mg febeksostata u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili

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

Dob

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

Spol

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Kancerogeneza, mutagenaza, smanjenje plodnosti

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

Konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila biološki relevantne genotoksične učinke febeksostata.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza

karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 ili 84 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

14 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/001
28 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/002
56 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/003
84 filmom obložene tablete: EU/1/18/1347/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Krka 120 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg febuxostata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

- laktoza (u obliku hidrata): 109 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Smečkasto-žute, blago bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule s urezom na obje strane. Dimenzije tablete: približno 19 mm x 8 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

Febuxostat Krka je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

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

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

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

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

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

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

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

Giht: preporučeno doziranje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre je 80 mg. Postoje ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Febuxostat Krka u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Peroralna primjena.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

Liječenje kronične hiperuricemije

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

Međutim, u naknadnom ispitivanju provedenom nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FAST), febeksostat je bio neinferioran u odnosu na alopurinol obzirom na incidenciju kardiovaskularnih događaja sa i bez smrtnog ishoda.

Liječenje ove skupine bolesnika treba provoditi oprezno i redovito ih nadzirati.

Za daljnje pojedinosti o kardiovaskularnoj sigurnosti febeksostata vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

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

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

Alergija/preosjetljivost na lijek

Nakon stavljanja lijeka u promet su prikupljene rijetke prijave ozbiljnih alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu anafilaktičku reakciju/šok. U većini slučajeva su se te reakcije pojavile tijekom prvog mjeseca liječenja febeksostatom. Neki, ali ne svi, od tih bolesnika imali su oštećenje funkcije bubrega i/ili su

ranije prijavili preosjetljivost na alopurinol. Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), su u nekim slučajevima uključivale vrućicu, hematološke promjene, zahvaćanje bubrega ili jetre.

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

Akutni napadaji gihta

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

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

Taloženje ksantina

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

Merkaptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se primjena febeksostata u bolesnika istodobno liječenih merkaptopurinom/azatioprinom, jer inhibicija ksantin oksidaze febeksostatom može uzrokovati povišene koncentracije merkaptopurina/azatioprina u plazmi, što može rezultirati teškom toksičnošću. Kada se ova kombinacija ne može izbjeći preporučuje se sniženje doze merkaptopurina/azatioprina na 20% ili niže od prethodno propisane doze, kako bi se izbjegli mogući hematološki učinci (vidjeti dijelove 4.5 i 5.3).

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

Primatelji transplantiranih organa

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

Teofilin

Istodobna primjena 80 mg febeksostata i jednokratne doze teofilina od 400 mg u zdravih ispitanika pokazala je da nema farmakokinetičkih interakcija (vidjeti dio 4.5). Febeksostat od 80 mg se može koristiti u bolesnika istodobno liječenih teofilinom, bez rizika od porasta razine teofilina u plazmi. Za febeksostat od 120 mg nisu dostupni podaci.

Poremećaji funkcije jetre

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

Poremećaji funkcije štitnjače

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

Pomoćne tvari

Febuxostat Krka sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Merkaptopurin/azatioprin

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

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

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

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

Roziglitazon/supstrati CYP2C8

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

Teofilin

Provedeno je ispitivanje interakcija s febeksostatom u zdravim ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja razine cirkulirajućeg teofilina kao što je izvješteno kod primjene s drugim inhibitorima XO. Rezultati ispitivanja su pokazali da istodobna primjena 80 mg febeksostata jednom dnevno i jednokratne doze teofilina od 400 mg ne utječe na farmakokinetiku ili sigurnost primjene teofilina. Stoga nema posebnih mjera opreza pri istodobnoj primjeni febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i drugi inhibitori glukuronidacije

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

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

Induktori glukuronidacije

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

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/varfarin

Febeksostat se može primjenjivati istodobno s kolhicinom i indometacinom, bez potrebe prilagodbe doze febeksostata ili istodobno primijenjene djelatne tvari.

Nije potrebna prilagodba doze febeksostata kad se primjenjuje zajedno s hidroklorotiazidom.

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

Desipramin/supstrati CYP2D6

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

Antacidi

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se febeksostat u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala

su da se djelatna tvar izlučuje u majčino mlijeko i da je usporen razvoj dojenih mladunaca. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Febuksostat ne treba koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg), ispitivanjima sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (FAST ispitivanje: 3001 ispitanik primio je barem jednu dozu od 80 mg do 120 mg) i nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom su napadi gihta, poremećaji jetrene funkcije, proljev, mučnina, glavobolja, omaglica, dispneja, osip, pruritus, artralgiya, mialgija, bolovi ekstremiteta, edem i umor. Ove nuspojave su većinom bile blage ili umjerene. Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su se pojavile ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, od kojih su neke imale sustavne simptome, te su rijetko zabilježeni događaji iznenadne srčane smrti.

Tablični prikaz nuspojava

Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetke ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) nuspojave koje se pojavljuju kod bolesnika liječenih febuksostatom navedene su ispod. Učestalosti se temelje na ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom.

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

Tablica 1: Nuspojave u dugoročnim nastavcima ispitivanja faze 3, ispitivanjima sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet kod bolesnika s gihtom

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Rijetko</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza*, anemija [#]
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Rijetko</u> Anafilaktička reakcija*, preosjetljivost na lijek*
Endokrini poremećaji	<u>Manje često</u> Povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi, hipotireoza [#]
Poremećaji oka	<u>Manje često</u> Zamagljen vid <u>Rijetko</u> Okluzija retinalne arterije [#]
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Često***</u> Napadi gihta <u>Manje često</u> Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje tjelesne težine

	<u>Rijetko</u> Smanjenje tjelesne težine, pojačan apetit, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> Smanjen libido, nesanica <u>Rijetko</u> Nervoza, depresivno raspoloženje [#] , poremećaj spavanja [#]
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često</u> Glavobolja, omaglica <u>Manje često</u> Parestezija, hemipareza, somnolencija, letargija [#] , promjena osjeta okusa, hipoestezija, hiposmija <u>Rijetko</u> Ageuzija [#] , osjećaj pečenja [#]
Poremećaji uha i labirinta	<u>Manje često</u> Tinitus <u>Rijetko</u> Vrtoglavica [#]
Srčani poremećaji	<u>Manje često</u> Atrijska fibrilacija, palpitacije, abnormalni EKG, blok lijeve grane snopa (vidjeti dio Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (vidjeti dio Sindrom tumorske lize), aritmija [#] <u>Rijetko</u> <u>Iznenadna srčana smrt*</u>
Krvožilni poremećaji	<u>Manje često</u> Hipertenzija, naleti crvenila, naleti vrućine, krvarenje (vidjeti dio Sindrom tumorske lize) <u>Rijetko</u> Cirkulatorni kolaps [#]
Poremećaji dišnog sustava	<u>Često</u> Dispneja <u>Manje često</u> Bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, infekcija donjeg dišnog sustava [#] , kašalj, rinoreja [#] <u>Rijetko</u> Pneumonija [#]
Poremećaji probavnog sustava	<u>Često</u> Proljev**, mučnina <u>Manje često:</u> Bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena [#] , distenzija abdomena, bolest gastroezofagealnog refluksa, povraćanje, suha usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalna nelagoda, ulceracije usta, oticanje usana [#] , pankreatitis <u>Rijetko</u> Gastrointestinalna perforacija [#] , stomatitis [#]
Poremećaji jetre i žuči	<u>Često</u> Abnormalni nalazi testova jetrenih funkcija** <u>Manje često</u> Kolelitijaza <u>Rijetko</u> Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*,olecistitis [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Često</u> Osip (uključujući razne tipove osipa s manjom učestalošću, vidjeti niže u tekstu), pruritus <u>Manje često</u> Dermatitis, urtikarija, diskoloracija kože, kožne lezije, petehije, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip,

	hiperhidroza, alopecija, ekcem[#], eritem, noćno znojenje[#], psorijaza[#], pruritični osip[#] <u>Rijetko</u> Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnsonov sindrom*, angioedem*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima*, generalizirani osip (ozbiljni)*, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, eritematozni osip, morbiliformni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Često</u> Artralgija, mialgija, bolovi ekstremiteta[#] <u>Manje često</u> Artritis, bolovi u mišićima i kostima, slabost mišića, grčevi u mišićima, napetost mišića, burzitis, oticanje zglobova[#], bol u leđima[#], mišićno-koštana ukočenost[#], ukočenost zglobova <u>Rijetko</u> Rabdomioliza*, sindrom rotatorne manžete[#], reumatska polimialgija[#]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Manje često</u> Zatajenje bubrega, nefrolitijaza, hematurija, polakizurija, proteinurija, urgencija mokrenja, infekcija mokraćnog sustava[#] <u>Rijetko</u> Tubulointersticijalni nefritis*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>Manje često</u> Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Često</u> Edem, umor <u>Manje često</u> Bol u prsištu, osjećaj nelagode u prsištu, bol[#], malaksalost[#] <u>Rijetko</u> Žeđ, osjećaj vrućine[#]
Pretrage	<u>Manje često</u> Povišene amilaze u krvi, smanjen broj trombocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj limfocita, povišen kreatin u krvi, povišen kreatinin u krvi, snižen hemoglobin, povišena ureja u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišen kolesterol u krvi, snižen hematokrit, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišen kalij u krvi, povišen INR[#] <u>Rijetko</u> Povišena glukoza u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen broj crvenih krvnih stanica, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Manje često</u> Kontuzija[#]

* Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

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

Opis pojedinih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavile su se rijetke ozbiljne reakcije preosjetljivosti na febuksostat, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičku reakciju/šok. Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza karakterizirani su progresivnim kožnim osipom udruženim s mjehurima ili lezijama sluznice i iritacijom očiju. Reakcije preosjetljivosti na

febuksostat mogu uključivati sljedeće simptome: kožne promjene karakterizirane infiltrativnim makulopapuloznim eruptivnim osipom, generaliziranim ili eksfolijativnim osipom, ali i kožnim lezijama, edemom lica, vrućicom, hematološkim abnormalnostima poput trombocitopenije i eozinofilije, te zahvaćenošću jednog ili više organa (jetra i bubrež, uključujući tubulointersticijski nefritis) (vidjeti dio 4.4).

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

Sindrom tumorske lize

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Srčani poremećaji:

Manje često: blok lijeve grane snopa, sinusna tahikardija

Krvožilni poremećaji:

Manje često: krvarenje

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predozirane bolesnike treba liječiti simptomatski i suportivnim mjerama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

tj. gvanin deaminazu, hipoksantin gvanin fosforiboziltransferazu, orotat fosforiboziltransferazu, orotidin monofosfat dekarboksilazu i purin nukleozid fosforilazu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Giht

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

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

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

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

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

Tablica 2 daje sažet prikaz rezultata primarne mjere ishoda djelotvornosti:

Tablica 2
Udio bolesnika s razinama mokraćne kiseline u serumu <6,0 mg/dl (357 μ mol/l)
Zadnje tri mjesečne kontrole

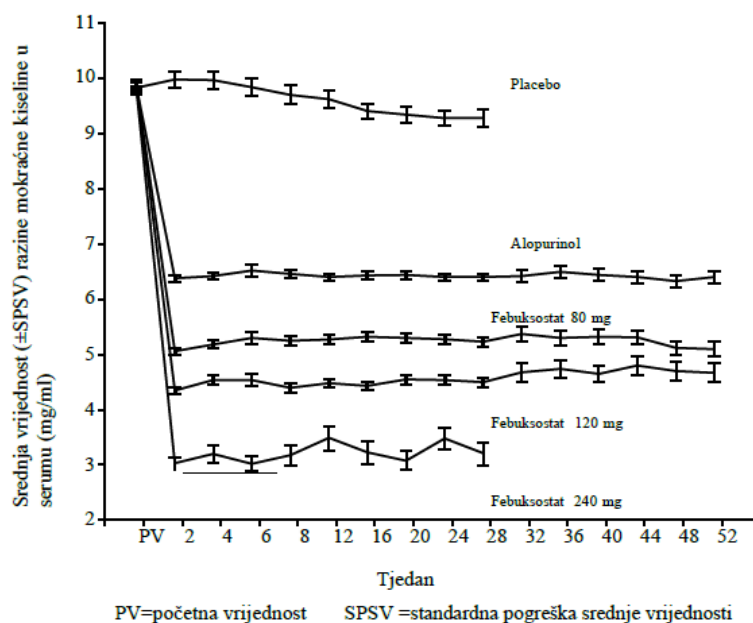
Ispitivanje	Febeksostat 80 mg jednom dnevno	Febeksostat 120 mg jednom dnevno	Alopurinol 300 / 100 mg jednom dnevno ¹
APEX (28 tjedana)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 tjedana)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinirani rezultati	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ rezultati ispitanika koji su primali 100 mg jednom dnevno (n=10: bolesnici s kreatininom u serumu >1,5 i ≤2,0 mg/dl) ili 300 mg jednom dnevno (n=509) su zbrojeni za potrebe analize.

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

Sposobnost febeksostata da snizi razinu mokraćne kiseline u serumu bila je brza i trajna. Snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu na <6,0 mg/dl (357 μmol/l) uočena je do kontrole bolesnika nakon 2 tjedna i zadržalo se tijekom cijelog liječenja. Srednje vrijednosti razine mokraćne kiseline u serumu tijekom vremena za svaku skupinu liječenja u dva pivotalna ispitivanja faze 3 prikazane su na slici 1.

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



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

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

Udio bolesnika s razinom urata u serumu <6,0 mg/dl (357 μmol/l) na završnoj kontroli bio je 45% za febeksostat od 40 mg, 67% za febeksostat od 80 mg i 42% za alopurinol od 300/200 mg.

Primarna mjera ishoda u podskupini bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

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

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

U CONFIRMS ispitivanju je prospektivno analizirana skupina bolesnika s gihtom i oštećenom funkcijom bubrega, te je pokazano da je kod bolesnika s gihtom i blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (65% promatranih ispitanika) febuksostat značajno djelotvorniji u sniženju razine serumskih urata na $<6,0$ mg/dl u odnosu na alopurinol 300 mg/200 mg.

Primarna mjera ishoda u podskupini bolesnika s mokraćnom kiselinom u serumu ≥ 10 mg/dl
Oko 40% bolesnika (kombinirani podaci iz ispitivanja APEX i FACT) imalo je početnu razinu mokraćne kiseline ≥ 10 mg/dl. U ovoj podskupini febuksostat je postigao primarnu mjeru ishoda djelotvornosti (razina mokraćne kiseline u serumu $<6,0$ mg/dl prilikom zadnje 3 kontrole) kod 41% (80 mg jednom dnevno), 48% (120 mg jednom dnevno) i 66% (240 mg jednom dnevno) bolesnika, u usporedbi s 9% u skupini koja je primala alopurinol 300 mg/100 mg jednom dnevno i 0% u skupini koja je primala placebo.

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

Klinički ishodi: udio bolesnika koji zahtijevaju liječenje akutnog napada gihta
APEX ispitivanje: Tijekom razdoblja provođenja profilakse u trajanju od 8 tjedana zabilježen je veći udio ispitanika kojima je bilo potrebno liječenje akutnog napada gihta u skupini na febuksostatu 120 mg (36%), u odnosu na skupinu na febuksostatu 80 mg (28%), alopurinolu 300 mg (23%) i placebo (20%). Akutni napadi gihta bili su češći u profilaktičkom razdoblju, a zatim su s vremenom postupno postali rjeđi. Akutni napadi gihta liječeni su kod 46% do 55% ispitanika od 8. do 28. tjedna. Tijekom posljednja 4 tjedna ispitivanja (24. - 28. tjedan) primijećeni su akutni napadi gihta kod 15% (febuksostat 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) i 20% (placebo) ispitanika.

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

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

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

Dugotrajni, otvoreni produžeci ispitivanja

EXCEL ispitivanja (C02-021): Excel ispitivanje bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze 3 kontrolirano alopurinolom, produljeno ispitivanje sigurnosti za bolesnike koji su završili pivotalna ispitivanja faze 3 (APEX ili FACT). Ukupno je bilo uključeno 1086 bolesnika: dobivali su febuksostat 80 mg jednom dnevno (n=649), febuksostat 120 mg jednom dnevno (n=292) i

alopurinol 300/100 mg jednom dnevno (n=145). Kod oko 69% bolesnika nije bilo potrebno mijenjati liječenje kako bi se postigao stabilan učinak. Bolesnici kojima je u tri uzastopna mjerenja razina mokraćne kiseline u serumu bila >6,0 mg/dl bili su isključeni iz ispitivanja.

Razine urata u serumu bile su održavane tijekom vremena (to jest 91% i 93% bolesnika koji su inicijalno liječeni febeksostatom 80 mg, odnosno 120 mg imali su mokraćnu kiselinu u serumu nižu od 6 mg/dl u 36. mjesecu).

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

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

FOCUS ispitivanje (TMX-01-005) bilo je otvoreno, multicentrično, produljeno ispitivanje sigurnosti faze 2 u trajanju od 5 godina za bolesnike koji su završili 4 tjedna dvostruko slijepog ispitivanja doziranja febeksostata TMX-00-004.

Bilo je uključeno 116 bolesnika koji su inicijalno dobivali febeksostat 80 mg jednom dnevno. Kod 62% bolesnika nije bilo potrebno prilagođavanje doze kako bi se održala razina mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl, a kod 38% bolesnika bilo je potrebno prilagođavanje doze kako bi se postigla krajnja stabilna doza.

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

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

Dugotrajna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Liječenje febeksostatom nije bilo povezano s porastom KV smrti ili smrti bilo kojeg uzroka, u ukupnoj populaciji ili u podskupini bolesnika koji su na početku imali infarkt miokarda, moždani udar ili AKS u anamnezi. Sveukupno je bilo manje smrti u skupini na febeksostatu (62 KV smrti i 108 smrti bilo kojeg uzroka) nego u skupini na alopurinolu (82 KV smrti i 174 smrti bilo kojeg uzroka).

Došlo je do većeg sniženja razina mokraćne kiseline uz liječenje febeksostatom u usporedbi s liječenjem alopurinolom.

Sindrom tumorske lize

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

FLORENCE je bilo randomizirano (1:1), dvostruko slijepo pivotalno ispitivanje faze 3 u kojem se uspoređivao febeksostat 120 mg jednom dnevno s alopurinolom 200 do 600 mg dnevno (srednja dnevna doza alopurinola [$\pm$ standardna devijacija]: $349,7 \pm 112,90$ mg) s obzirom na kontrolu razine mokraćne kiseline u serumu. Bolesnici koji su zadovoljavali uvjete uključivanja u ispitivanje morali su biti kandidati za liječenje alopurinolom ili nisu imali pristup razburikazi. Primarni ishodi bili su površina ispod krivulje za mokraćnu kiselinu u serumu (AUCsMK₁₋₈) i promjena razine serumskog

kreatinina (sK), oboje od početnih vrijednosti do dana 8.

Ukupno je bilo uključeno 346 bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su podvrgnuti kemoterapiji i imaju srednje visoki/visoki rizik od nastajanja sindroma tumorske lize. Srednja AUCsMK₁₋₈ (mgxh/dl) bila je značajno niža s febeksostatom ($514,0 \pm 225,71$ naspram $708,0 \pm 234,42$; razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: $-196,794$ [95%-tni interval pouzdanosti: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Nadalje, srednja razina serumske mokraćne kiseline bila je značajno niža s febeksostatom nakon prva 24 sata liječenja i u bilo kojoj točki vremena nakon toga. Nije bilo značajne razlike u promjeni srednje vrijednosti serumskog kreatinina (%) između febeksostata i alopurinola ($-0,83 \pm 26,98$ odnosno $-4,92 \pm 16,70$); razlika srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata: $4,0970$ [95%-tni interval pouzdanosti: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). Što se tiče sekundarnih ishoda, nisu opažene značajne razlike u incidenciji laboratorijskog STL-a (8,1% u skupini na febeksostatu, 9,2% u skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,875 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,4408; 1,7369]; $p = 0,8488$ niti kliničkog STL-a (1,7% u skupini na febeksostatu, 1,2% u skupini na alopurinolu; relativni rizik 0,994 [95%-tni interval pouzdanosti: 0,9691; 1,0199]; $p = 1,0000$). Incidencija svih znakova i simptoma te nuspojava opaženih nakon početka liječenja bila je 67,6% naspram 64,7% i 6,4% naspram 6,4% na febeksostatu odnosno na alopurinolu. U FLORENCE ispitivanju febeksostat je pokazao superiornu kontrolu razine mokraćne kiseline u serumu u odnosu na bolesnike na alopurinolu kod bolesnika koji su bili planirani za liječenje alopurinolom. Trenutno nema dostupnih podataka o usporedbi febeksostata i razburikaze. Djelotvornost i sigurnost febeksostata nisu ustanovljene kod bolesnika s akutnim teškim STL-om, npr. kod bolesnika kod kojih druge terapije snižavanja urata nisu bile uspješne.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Febuksostat se eliminira putem jetre i bubrega. Nakon peroralno primijenjene doze od 80 mg febuksostata označenog s ^{14}C , oko 49% doze je nađeno u urinu u obliku nepromijenjenog febuksostata (3%), acil glukuronida djelatne tvari (30%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (13%) te drugih nepoznatih metabolita (3%). Uz izlučivanje putem urina, oko 45% doze nalazi se u stolici u obliku nepromijenjenog febuksostata (12%), acil glukuronida djelatne tvari (1%), poznatih oksidacijskih metabolita i njihovih konjugata (25%) te drugih nepoznatih metabolita (7%).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Dob

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

Spol

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Kancerogeneza, mutageneza, smanjenje plodnosti

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

Konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila biološki relevantne genotoksične učinke febeksostata.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijski dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 ili 84 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

14 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/005

28 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/006

56 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/007

84 filmom obložene tablete: EU/1/18/1347/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 7. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Febuxostat Krka 80 mg filmom obložene tablete

febuxostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg febuxostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (u obliku hidrata).

Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

84 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

14 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/001

28 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/002

56 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/003

84 filmom obložene tablete: EU/1/18/1347/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Krka 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Febuxostat Krka 120 mg filmom obložene tablete

febuksostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg febuksostata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (u obliku hidrata).

Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

14 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/005

28 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/006

56 filmom obloženih tableta: EU/1/18/1347/007

84 filmom obložene tablete: EU/1/18/1347/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Febuxostat Krka 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Al)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Krka 80 mg tablete

febuxostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (PVC/PVDC/PVC//Al)

1. NAZIV LIJEKA

Febuxostat Krka 120 mg tablete

febuksostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Febuxostat Krka 80 mg filmom obložene tablete **Febuxostat Krka 120 mg filmom obložene tablete** febuxostat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Febuxostat Krka i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Febuxostat Krka
3. Kako uzimati Febuxostat Krka
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Febuxostat Krka
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Febuxostat Krka i za što se koristi

Febuxostat Krka tablete sadrže djelatnu tvar febuxostat i koriste se za liječenje uloga (gihta), uzrokovanih povećanim nakupljanjem tvari koja se zove mokraćna kiselina (urati) u organizmu. Kod nekih se ljudi mokraćna kiselina u krvi nakuplja u prevelikoj količini što ometa njezinu topivost. Kad se to dogodi, u zglobovima, bubrezima i okolnim tkivima se mogu stvarati kristali urata. Nakupljanje kristala urata može uzrokovati naglo nastalu jaku bol, crvenilo, toplinu i oticanje zgloba (što je poznato kao napad gihta). Ako se ne liječi, u zglobovima i okolnom vezivu se mogu stvarati veće nakupine kristala urata, koji se zovu tofi. Tofi mogu uzrokovati oštećenje zglobova i kostiju.

Febuxostat Krka djeluje tako da smanjuje razinu mokraćne kiseline. Održavanjem niskih razina mokraćne kiseline uzimanjem lijeka Febuxostat Krka jednom dnevno sprječava se nakupljanje kristala urata, a simptomi se s vremenom smanjuju. Održavanjem dovoljno niskih razina mokraćne kiseline tijekom dovoljno dugog razdoblja mogu se smanjiti i tofi.

Febuxostat Krka 120 mg tablete se koriste i za liječenje i prevenciju visoke razine mokraćne kiseline u krvi koja se može pojaviti kada počnete dobivati kemoterapiju za rak krvi.

Kad se daje kemoterapija, uništavaju se stanice raka i sukladno tome raste razina mokraćne kiseline u krvi, osim ako se ne spriječi stvaranje mokraćne kiseline.

Febuxostat Krka namijenjen je za odrasle osobe.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Febuxostat Krka

Nemojte uzimati Febuxostat Krka

- ako ste alergični na febuxostat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Febuxostat Krka:

- ako imate ili ste imali zatajenje srca, druge srčane bolesti ili moždani udar
- ako imate ili ste imali bubrežnu bolest i/ili ozbiljnu alergijsku reakciju na alopurinol (lijek za liječenje gihta)

- ako imate ili ste imali bolest jetre ili abnormalne rezultate pretraga funkcije jetre
- ako ste se liječili zbog visokih razina mokraćne kiseline uzrokovanih Lesch-Nyhanovim sindromom (rijetkom nasljednom bolesti kod koje postoji prevelika količina mokraćne kiseline u krvi)
- ako imate problema sa štitnjačom.

Ako se pojavi alergijska reakcija na Febuxostat Krka, prestanite uzimati ovaj lijek (pogledajte i dio 4.).

Mogući simptomi alergijskih reakcija su:

- osip uključujući i teške oblike (npr. mjehurići, kožni čvorići, ekfolijativni osip sa svrbežom), svrbež
- oticanje udova ili lica
- poteškoće s disanjem
- vrućica s povećanim limfnim čvorovima
- ali i ozbiljna alergijska stanja opasna po život sa srčanim i cirkulatornim zastojem.

Vaš liječnik može odlučiti trajno prekinuti liječenje lijekom Febuxostat Krka.

Tijekom primjene febuxostata rijetko je prijavljen kožni osip koji može biti opasan po život (Stevens-Johnsonov sindrom), a koji počinje na koži trupa crvenkastim kožnim točkama poput mete ili okruglim mrljama često sa stvaranjem mjehura u sredini. Također mogu biti prisutne ulceracije u ustima, ždrijelu, nosu i genitalijama te konjunktivitis (crvene i natečene oči). Osip može napredovati do pojave mjehura rasprostranjenih svuda po koži ili do ljuštenja kože.

Ako se tijekom primjene febuxostata razvio Stevens-Johnsonov sindrom, ne smijete više nikada započeti terapiju lijekom Febuxostat Krka. Ako se pojave osip ili navedeni kožni simptomi, odmah se obratite liječniku za savjet i obavijestite ga da uzimate ovaj lijek.

Ako trenutačno imate napad gihta (nagla pojava jake boli, osjetljivosti, crvenila, topline i otoka zgloba), pričekajte da se napad gihta smiri prije nego što počnete liječenje lijekom Febuxostat Krka.

Kod nekih osoba napadi gihta mogu nastupiti na početku uzimanja određenih lijekova za kontrolu razine mokraćne kiseline. Napadi se neće pojaviti kod svih bolesnika, ali ih možete imati i ako uzimate Febuxostat Krka, a posebno tijekom prvih tjedana ili mjeseci liječenja. Važno je da nastavite uzimati Febuxostat Krka čak i ako imate napad, s obzirom na to da Febuxostat Krka i dalje djeluje na snižavanje razine mokraćne kiseline. S vremenom će se, ako nastavite uzimati Febuxostat Krka svaki dan, napadaji gihta pojavljivati rjeđe i biti manje bolni.

Liječnik će Vam često, ako je potrebno, propisati i druge lijekove koji će pomoći u sprječavanju ili liječenju simptoma napadaja gihta (kao što su bol i otok zgloba).

Kod bolesnika s vrlo visokom razinom urata (npr. onih koji su podvrgnuti kemoterapiji za rak), liječenje lijekovima koji snižavaju razinu mokraćne kiseline može dovesti do porasta ksantina u mokraćnom sustavu, s mogućim stvaranjem kamenaca, iako to nije opaženo kod bolesnika liječenih febuxostatom kod sindroma tumorske lize.

Liječnik može zatražiti da napravite krvne pretrage kako bi provjerio jetrenu funkciju.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost u toj dobnoj skupini nije ustanovljena.

Drugi lijekovi i Febuxostat Krka

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Posebno je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate lijekove koji sadrže neku od sljedećih tvari, s obzirom na to da one mogu stupiti u interakciju s lijekom Febuxostat Krka i Vaš liječnik će možda morati poduzeti potrebne mjere:

- merkaptopurin (koristi se za liječenje karcinoma)
- azatioprin (koristi se za smanjivanje imunološkog odgovora)

- teofilin (koristi se za liječenje astme).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato može li Febuxostat Krka nanijeti štetu Vašem nerođenom djetetu. Febuxostat Krka se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Nije poznato može li Febuxostat Krka prijeći u majčino mlijeko. Nemojte uzimati Febuxostat Krka ako dojite ili planirate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Imajte na umu da tijekom liječenja možete osjetiti omaglicu, pospanost, zamućeni vid i utrnulost ili trnce. Ako se to dogodi, ne smijete upravljati vozilima i strojevima.

Febuxostat Krka sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Febuxostat Krka

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Uobičajena doza je jedna tableta dnevno. Urez služi samo kako bi Vam olakšao lomljenje tablete ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete.
- Tablete se uzimaju kroz usta i mogu se uzeti uz hranu ili bez nje.

Giht

Dostupne su tablete lijeka Febuxostat Krka od 80 mg ili 120 mg. Vaš liječnik propisat će odgovarajuću jačinu tableta za Vas.

Nastavite uzimati Febuxostat Krka svaki dan, čak i ako nemate napade gihta.

Prevenција i liječenje visokih razina mokraćne kiseline kod bolesnika koji su podvrgnuti kemoterapiji za rak

Dostupne su tablete lijeka Febuxostat Krka od 120 mg.

Počnite uzimati Febuxostat Krka dva dana prije kemoterapije i nastavite s primjenom prema uputi Vašeg liječnika. Liječenje je obično kratkotrajno.

Ako uzmete više Febuxostat Krka nego što ste trebali

U slučaju slučajna predoziranja, pitajte svog liječnika za savjet ili se obratite najbližem odjelu za hitnu pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Febuxostat Krka

Ako ste zaboravili uzeti tabletu Febuxostat Krka, uzmite je čim se sjetite, osim ako je uskoro vrijeme za sljedeću tabletu. U tom slučaju izostavite zaboravljenu tabletu i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Febuxostat Krka

Nemojte prestati uzimati Febuxostat Krka bez savjetovanja s liječnikom, čak i ako se osjećate bolje. Ako prestanete uzimati Febuxostat Krka, razina mokraćne kiseline može početi rasti i simptomi Vam se mogu pogoršati zbog stvaranja novih kristala urata u zglobovima, bubrezima i okolnim tkivima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku ili otiđite u najbližu ustanovu hitne medicinske pomoći ako se pojave sljedeće rijetke nuspojave (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 1000 osoba), jer ozbiljna alergijska reakcija može slijediti nakon toga:

- anafilaktičke reakcije, preosjetljivost na lijek (pogledajte i dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“)
- kožni osipi koji mogu biti opasni po život, karakterizirani stvaranjem mjehura, ljuštenjem kože i sluznica, npr. usta i genitalija, bolnim čirevima u ustima i/ili na području genitalija, udruženim s vrućicom, grloboljom i umorom (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza) ili s povećanim limfnim čvorovima, povećanom jetrom, hepatitisom (sve do zatajenja jetre), povećanjem broja bijelih krvnih stanica (reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima - DRESS) (pogledajte dio 2.)
- generalizirani kožni osip.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba) su:

- abnormalni rezultati jetrenih pretraga
- proljev
- glavobolja
- osip (uključujući razne vrste osipa, molimo pogledajte niže u tekstu u dijelovima „manje česte nuspojave“ i „rijetke nuspojave“)
- mučnina
- pojačani simptomi gihta
- lokalizirano oticanje radi zadržavanja tekućina u tkivima (edem)
- omaglica
- nedostatak zraka
- svrbež
- bol u udovima, bol u mišićima/zglobovima
- umor

Ostale nuspojave su navedene u tekstu koji slijedi.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 osoba) su:

- smanjen apetit, promjene razine šećera u krvi (dijabetes), simptom kojeg može biti jaka žeđ, povišene masnoće u krvi, porast tjelesne težine
- gubitak spolnog nagona
- smetnje spavanja, pospanost
- utrnulost, trnci, smanjen ili promijenjen osjet (hipoestezija, hemipareza ili parestezija), promijenjen osjet okusa, smanjen osjet njuha (hiposmija)
- abnormalni nalaz EKG-a, nepravilni ili brzi otkucaji srca, osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- navale vrućine ili navale crvenila (npr. crvenilo lica ili vrata), povišen krvni tlak, krvarenje (hemoragija, primijećeno samo kod bolesnika koji dobivaju kemoterapiju za poremećaje krvi)
- kašalj, nelagoda ili bolovi u prsnom košu, upala nosne sluznice i/ili grla (infekcija gornjega dišnog sustava), bronhitis, infekcija donjega dišnog sustava
- suha usta, bol/nelagoda u trbuhu ili vjetрови, bol u gornjem dijelu trbuha, žgaravica/probavne tegobe, zatvor, češće stolice, povraćanje, osjećaj nelagode u želucu
- osip sa svrbežom, urtikarija, upalne promjene kože, promjena boje kože, male, crvene ili ljubičaste mrlje na koži, male, plosnate, crvene kožne mrlje, plosnato, crveno područje kože prekriveno malim ispupčenjima koji se spajaju, osip, područja crvenila kože i kožnih mrlji, pojačano znojenje, noćno znojenje, opadanje kose, crvenilo kože (eritem), psorijaza, ekcem, druge vrste kožnih promjena
- grčevi u mišićima, slabost mišića, burzitis ili artritis (upala zglobova obično praćena bolovima, otokom i/ili ukočenošću), bol u leđima, grč mišića, ukočenost mišića i/ili zglobova
- krv u mokraći, učestalo mokrenje, abnormalni nalazi mokraće (povećana razina proteina u mokraći), smanjenje bubrežne funkcije, infekcija mokraćnog sustava
- bol u prsnom košu, osjećaj nelagode u prsnom košu

- kamenci u žučnom mjehuru ili žučnim vodovima (kolelitijaza)
- povišena razina tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) u krvi
- promjene kemijskog sastava krvi ili broja krvnih stanica ili krvnih pločica (abnormalni nalaz krvnih pretraga)
- bubrežni kamenci
- erektilna disfunkcija
- smanjena aktivnost štitne žlijezde, zamagljen vid, promjena vida
- zvonjava u ušima
- curenje nosa
- ulceracije u ustima
- upala gušterače: česti simptomi su bol u trbuhu, mučnina i povraćanje
- osjećaj hitnosti mokrenja
- bol
- malaksalost
- povišen INR (pretraga zgrušavanja krvi)
- kontuzija (ozljeda nastala nagnječenjem)
- oticanje usana

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 osoba) su:

- oštećenje mišića, stanje koje u rijetkim slučajevima može biti ozbiljno. Može uzrokovati probleme s mišićima i, osobito ako se istovremeno osjećate loše ili imate visoku temperaturu, može biti uzrokovano abnormalnom razgradnjom mišićnih stanica. Ako osjetite bol, osjetljivost ili slabost mišića, odmah se javite svom liječniku
- jako oticanje dubljih slojeva kože, osobito oko očiju, genitalija, ruku, stopala ili jezika, s mogućom iznenadnom pojavom otežanog disanja
- visoka vrućica u kombinaciji s kožnim osipom poput ospica, povećani limfni čvorovi, povećana jetra, hepatitis (sve do zatajenja jetre), povećani broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza, s ili bez eozinofilije)
- razne vrste osipa (npr. s bijelim mrljama, mjehurima, mjehurima koji sadrže gnoj, ljuštenjem kože te osip poput ospica), rasprostranjeno crvenilo, nekroza i odvajanje gornjeg sloja kože i sluznica sa stvaranjem mjehura, što rezultira ljuštenjem i mogućom sepsom (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza)
- nervoza
- osjećaj žeđi
- smanjenje tjelesne težine, pojačani apetit, nekontrolirani gubitak apetita (anoreksija)
- abnormalno nizak broj krvnih stanica (bijelih ili crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica)
- promjena ili smanjenje količine mokraće zbog upale bubrega (tubulointersticijski nefritis)
- upala jetre (hepatitis)
- žuta boja kože (žutica)
- infekcija mokraćnog mjehura
- oštećenje jetre
- povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi (pokazatelj oštećenja mišića)
- iznenadna srčana smrt
- nizak broj crvenih krvnih zrnaca (anemija)
- depresija
- poremećaj spavanja
- gubitak osjeta okusa
- osjećaj pečenja
- vrtoglavica
- cirkulatorni kolaps
- infekcija pluća (pneumonija)
- ranice u ustima; upala usne šupljine
- gastrointestinalna perforacija (puknuće stijenke želuca ili crijeva)
- sindrom rotatorne manžete (oštećenje ramenog zgloba)
- reumatska polimialgija
- osjećaj vrućine
- iznenadni gubitak vida zbog začepljenja arterije u oku

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Febuxostat Krka

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Febuxostat Krka sadrži

- Djelatna tvar je febuksostat.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg febuksostata.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg febuksostata.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, hidratizirani koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat u jezgri tablete te poli(vinilni alkohol), makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk, žuti željezov oksid (E172) – samo za 120 mg filmom obložene tablete i crveni željezov oksid (E172) – samo za 80 mg filmom obložene tablete u ovojnici tablete.
Pogledajte dio 2. „Febuxostat Krka sadrži laktozu i natrij“.

Kako Febuxostat Krka izgleda i sadržaj pakiranja

Febuxostat Krka 80 mg filmom obložene tablete (tablete) su prljavo ružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 16 mm x 8 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Febuxostat Krka 120 mg filmom obložene tablete (tablete) su smečkasto-žute, blago bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule, s urezom na obje strane. Dimenzije tablete: približno 19 mm x 8 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Febuxostat Krka je dostupan u kutijama koje sadrže 14, 28, 56 ili 84 filmom obložene tablete u blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
KRKA 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 101

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.