

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Adenuric[®], 120 mg, film tablete

INN: febuksostat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 120 mg febuksostata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bledožuta do žuta, film tableta ovalnog oblika, sa utisnutom oznakom „120” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Adenuric je indikovano za terapiju hronične hiperurikemije u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući postojanje tofusa i/ili arthritisa, trenutno ili u anamnezi).

Adenuric je indikovano za prevenciju i lečenje hiperurikemije kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti hemioterapiji za hematološke maligne bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik za nastajanje sindroma tumorske lize (STL).

Lek Adenuric je indikovano kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Giht: Preporučena oralna doza leka Adenuric iznosi 80 mg jednom dnevno bez obzira na unos hrane. Ukoliko je serumska vrednost mokraćne kiseline >6 mg/dL (357 mikromol/L) nakon 2-4 nedelje, može se razmotriti primena doze leka Adenuric od 120 mg jednom dnevno.

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

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

Sindrom tumorske lize: Preporučena peroralna doza leka Adenuric je 120 mg jednom dnevno, nezavisno od unosa hrane.

Adenuric treba uvesti dva dana pre početka citotoksične terapije i nastaviti sa uzimanjem najmanje 7 dana; međutim lečenje može biti produženo do 9 dana u skladu sa trajanjem hemioterapije, prema kliničkoj proceni.

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Adenuric kod dece uzrasta ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna upotreba

Adenuric se uzima oralno sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kardiovaskularni poremećaji

Lečenje hronične hiperurikemije

Ne preporučuje se primena febeksostata kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili kongestivnom srčanom insuficijencijom.

Brojčano veća incidenca kardiovaskularnih APTC događaja prijavljenih od strane istraživača (definisani parametri praćenja ishoda Kolaboracije ispitivača antitrombocita (engl. *Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)*), uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) je primećena u ukupnoj grupi koja je primala febeksostat u odnosu na grupu koja je primala alopurinol u sklopu studija APEX i FACT (1,3 odnosno 0,3 događaja na 100 pacijent godina), ali ne i u sklopu studije CONFIRMS (videti odeljak 5.1 za detaljan opis studije). Incidenca kardiovaskularnih APTC događaja koje je zabeležio istraživač u sklopu kombinovanih studija faze 3 (APEX, FACT i CONFIRMS) bila je 0,7 odnosno 0,6 događaja na 100 pacijent godina. U sklopu dugotrajnih studija izlaganja incidenca APTC događaja koje je zabeležio ispitivač bili su 1,2 i 0,6 događaja na 100 pacijent godina za febeksostat odnosno alopurinol. Nisu zabeležene nikakve statistički značajne razlike niti uzročno posledična veza sa febeksostatom. Među identifikovanim faktorima rizika kod ovih pacijenata bili su aterosklerotične bolesti odnosno i/ili infarkt miokarda, odnosno kongestivna srčana insuficijencija u anamnezi.

Prevenција i lečenje hiperurikemije kod pacijenata koji imaju rizik od nastajanja STLa

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

Alergija/preosetljivost na lek

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

Pacijenti treba da budu obavešteni o znacima i simptomima kao i da budu pažljivo praćeni u slučaju razvoja simptoma alergijskih reakcija/reakcija preosetljivosti (videti odeljak 4.8). Terapiju febeksostatom treba odmah prekinuti ako se jave ozbiljne alergijske reakcije/reakcije preosetljivosti, uključujući i *Stevens Johnson*-ov sindrom jer je rano ukidanje leka povezano sa boljom prognozom. Ako se kod pacijenta ispoljila alergijska reakcija/reakcija preosetljivosti, uključujući *Stevens Johnson*-ov sindrom i akutnu anafilaktičku reakciju/šok, više se nikada ne sme ponovno započeti lečenje tog pacijenta febeksostatom.

Akutni napadi gihta (efekat pogoršanja gihta)

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

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

Depozicija ksantina

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

Meraptopurin/azatioprin

Ne preporučuje se istovremena primena febeksostata kod pacijenata koji već primaju meraptopurin/azatioprin (videti odeljak 4.5). Kod pacijenata kod kojih se ne može izbeći ova kombinacija, neophodan je monitoring. Smanjenje doze meraptopurina ili azatioprina je preporučljiva da bi se izbegli mogući hematološki efekti (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa transplantiranim organima

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

Teofilin

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

Poremećaji funkcije jetre

Tokom sprovođenja kliničkih ispitivanja faze 3., uočeni su blagi funkcionalni poremećaji jetre kod ispitanika lečenih febeksostatom (5,0%). Preporučuje se provera funkcije jetre pre otpočinjanja terapije febeksostatom,

kao i periodična provera nakon otpočinjanja lečenja, a na osnovu kliničke opservacije pacijenta (videti odeljak 5.1).

Poremećaji funkcije štitaste žlezde

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

Laktoza

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Meraptopurin/azatioprin

Na osnovu poznavanja mehanizma dejstva febeksostata na inhibiciju ksantin oksidaze (XO), istovremena primena ovih lekova se ne preporučuje. Inhibicija XO febeksostatom može dovesti do povećanja koncentracija ovih lekova u plazmi i tako do pojave toksičnosti (videti odeljak 4.4). Nisu sprovedena ispitivanja interakcije febeksostata sa lekovima koji se metabolišu XO.

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

Rosiglitazon/ supstarti CYP2C8

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

Teofilin

Sprovedeno je ispitivanje interakcija sa febeksostatom kod zdravih ispitanika kako bi se ustanovilo može li inhibicija XO dovesti do povećanja vrednosti cirkulišućeg teofilina kao što je zabeleženo prilikom primene sa drugim inhibitorima XO. Rezultati studije su pokazali da istovremena primena febeksostata od 80 mg jednom dnevno i jednokratne doze teofilina od 400 mg nemaju uticaja na farmakokinetiku ili bezbednost teofilina. Zato nema posebnih mera opreza prilikom istovremene primene febeksostata od 80 mg i teofilina. Nema dostupnih podataka za febeksostat od 120 mg.

Naproksen i ostali inhibitori glukuronidaze

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

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

Induktori glukuronidacije

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

Kolhicin/indometacin/ hidrohlorotiazid /varfarin

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

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

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

Dezipramin /supstrati CYP2D6

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

Antacidi

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima (4072 ispitanika primila su barem jednu dozu od 10 mg do 300 mg) i tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata sa gihtom su: pogoršanje gihta, poremećaji funkcije jetre, diareja, mučnina, glavobolja, osip i edem. Neželjene reakcije su bile uglavnom blagog ili umerenog intenziteta. Ozbiljne reakcije hipersenzitivnosti na febuksostat, od kojih su neke bile u vezi sa sistemskim simptomima, su se retko ispoljavale u postmarketinškom periodu.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

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

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

Tabela 1: Neželjene reakcije u fazi 3 dugoročnih produžetaka ispitivanja i nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata sa gihtom

Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Retko</u> Pancitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	<u>Retko</u> Anafilaktička reakcija*, preosetljivost na lek*
Endokrini poremećaji	<u>Povremeno</u> Povećane vrednosti TSH u krvi
Poremećaji oka	<u>Retko</u> Zamagljen vid
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Često***</u> Pogoršanja gihta <u>Povremeno</u> Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje telesne mase <u>Retko</u> Smanjenje telesne mase, povećanje apetita, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Povremeno</u> Smanjenje libida, nesanica <u>Retko</u> Nervoza
Poremećaji nervnog sistema	<u>Često</u> Glavobolja <u>Povremeno</u> Vrtoglavica, parestezija, hemipareza, somnolencija, izmenjeno čulo ukusa, oslabljeno čulo dodira, oslabljeno čulo mirisa
Poremećaji uva i lavirinta	<u>Retko</u> Tinitus
Kardiološki poremećaji	<u>Povremeno</u> Atrijalna fibrilacija, palpitacije, abnormalan EKG, blok leve grane snopa (videti Sindrom tumorske lize), sinusna tahikardija (videti Sindrom tumorske lize)
Vaskularni poremećaji	<u>Povremeno</u> Hipertenzija, crvenilo lica, napad vrućine, krvarenje (videti deo Sindrom tumorske lize)

Respiratorni poremećaji	<u>Povremeno</u> Dispnea, bronhitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Često</u> Diareja**, mučnina <u>Povremeno</u> Bol u abdomenu, osećaj povećanog pritiska u stomaku (nadutost), gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, suva usta, dispepsija, konstipacija, česte stolice, flatulencija, gastrointestinalne smetnje <u>Retko</u> Pankreatitis, ulceracija usta
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Često</u> Abnormalna funkcija jetre** <u>Povremeno</u> Holelitiaza <u>Retko</u> Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Često</u> Osip (uključuje različite tipove osipa koji se prijavljuju sa manjom učestalošću, pogledati ispod) <u>Povremeno</u> Dermatitis, urtikarija, pruritus, promena boje kože, lezije na koži, petehije, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip <u>Retko</u> Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnson-ov sindrom*, angioedem*, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima*, genarilozovani osip (ozbiljni)*, eritem, ekfolijativni osip, folikularni osip, vezikularni osip, pustularni osip, osip koji svrbi*, eritematozni osip, morbiliformni osip, alopecija, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivanog tkiva	<u>Povremeno</u> Artralgija, artritis, mialgija, bol u mišićima i kostima, slabost u mišićima, spazam mišića, stegnutost mišića, burzitis <u>Retko</u> Rabdomioliza*, ukočenost zglobova, ukočenost u mišićima i kostima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Povremeno</u> Bubrežna insuficijencija, nefrolitijaza, hematurija, polakiurija, proteinurija <u>Retko</u> Tubulointersticijalni nefritis*, nagon na mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Povremeno</u> Eretilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Često</u> Otok <u>Povremeno</u> Zamor, bol u grudima, smetnje u grudima <u>Retko</u> Žeđ
Ispitivanja	<u>Povremeno</u> Povišena vrednost amilaze u krvi, smanjen broj: trombocita, leukocita, limfocita, povećanje nivoa kreatinina u krvi, snižen hemoglobin, povećane vrednosti urea u krvi, povećani trigliceridi u krvi, povećan holesterol u krvi, smanjen hematokrit, povećan nivo laktat dehidrogenaze u krvi, povećan nivo kalijuma u krvi <u>Retko</u> Povećan koncentracija glukoze u krvi, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, povećana

	vrednost alkalne fosfataze u krvi, povećana vrednost kreatinin fosfokinaze u krvi*
--	--

* Neželjene reakcije koje su prijavljene nakon stavljanja leka u promet

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

*** Vidi odeljak 5.1 radi incidenci pogoršanja gihta u individualnim randomizovanim kontrolisanim studijama faze 3.

Opis odabranih neželjenih reakcija

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

Pogoršanje gihta se obično primećuje ubrzo nakon započinjanja terapije i tokom prvih meseci.

Zato se učestalost pogoršanja gihta smanjuje sa vremenom. Preporučuje se profilaksa pogoršanja gihta (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Sindrom tumorske lize

Sažetak bezbednosnog profila

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

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

Kardiološki poremećaji:

Povremeno: blok leve grane snopa, sinusna tahikardija

Vaskularni poremećaji:

Povremeno: krvarenje

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: M04AA03

Mehanizam dejstva

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Giht

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

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

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

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

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

U Tabeli 2 prikazani su rezultati primarnih parametara praćenja efikasnosti:

Tabela 2

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

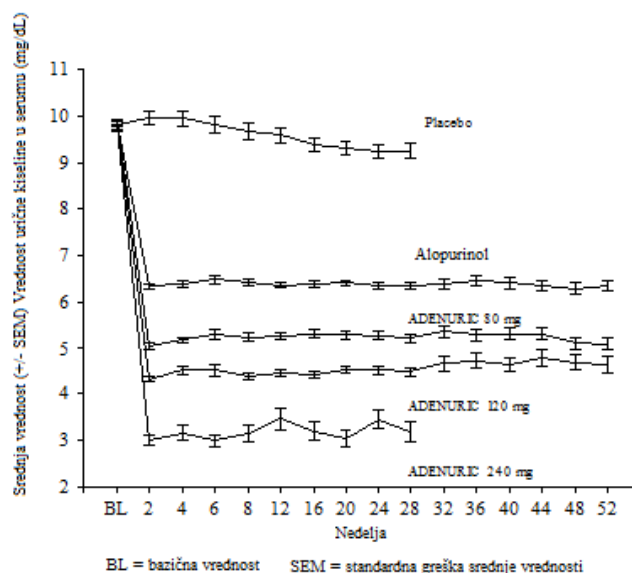
Studija	Adenuric 80 mg jednom dnevno	Adenuric 120 mg jednom dnevno	Alopurinol 300 / 100 mg jednom dnevno ¹
APEX (28 nedelja)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nedelje)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinovani rezultati	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

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

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

Svojtvo leka Adenuric da snižava vrednosti mokraćne kiseline u serumu je brzo i dugotrajno. Smanjenje vrednosti mokraćne u serumu kiseline na nivo <6,0 mg/dL (357 mikromol/L), zabeleženo je prilikom posete ispitanika u drugoj nedelji i održano je tokom lečenja. Srednja vrednost mokraćne kiseline u serumu tokom vremena, za svaku grupu ispitanika u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.faze 3, prikazana je na Slici 1.

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



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

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

Studija CONFIRMS: Studija CONFIRMS je randomizovana, kontrolisana studija faze 3 u trajanju od 26 nedelja, čiji je cilj bio da se izvrši procena bezbednosti i efikasnosti feboksostata 40 mg i 80 mg, u odnosu na alopurinol 300 mg ili 200 mg, kod pacijenata sa gihtom i hiperurikemijom. 2269 pacijenata bilo je randomizovano na sledeći način: Adenuric 40 mg jednom dnevno ($n=757$), Adenuric 80 mg jednom dnevno ($n=756$), odnosno alopurinol 300/200 mg jednom dnevno ($n=756$). Najmanje 65% ovih pacijenata imalo je blago do umereno oštećenje funkcije bubrega (sa klirensom kreatinina od 30-89 mL/min). Profilaksa nagle pojave pogoršanja gihta bila je obavezna u ovom periodu od 26 nedelja.

Procenat pacijenata kod kojih je nivo urata u serumu bio $<6,0$ mg/dL (357 mikromol/L) prilikom zadnje posete iznosio je 45% za feboksostat 40 mg, 67% za feboksostat 80 mg odnosno 42% za alopurinol 300/200 mg.

Primarni parametar praćenja ishoda u podgrupi ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega

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

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

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

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

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

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

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

Studija FACT: U toku 8-nedeljnog perioda profilakse većem broju ispitanika u terapijskoj grupi sa febeksostatom 120 mg (36%) bila je neophodna terapija za naglu pojavu pogoršanja efekata gihta, u odnosu na grupe sa febeksostatom 80 mg (22%) i alopurinolom 300 mg (21%). Nakon 8-nedeljnog perioda profilakse incidenca nagle pojave pogoršanja efekta gihta povećana je, s tim da se vremenom smanjivala (64% i 70% ispitanika primilo je terapiju za naglu pojavu pogoršanja gihta između 8. i 52. nedelje). Nagla pojava pogoršanja gihta u zadnje 4 nedelje studije (nedelje 49-52) zabeležena je kod 6-8% pacijenata (febeksostat 80, 120 mg) i 11% (alopurinol 300 mg).

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

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

Dugotrajni otvoreni produžeci ispitivanja

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

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

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

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

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

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

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

Sindrom tumorske lize:

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod zdravih ispitanika, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i PIK febeksostata, povećava se proporcionalno povećanju doze leka, nakon pojedinačne doze i nakon višestrukih doza leka u rasponu od 10 mg do 120 mg. Za doze febeksostata između 120 mg i 300 mg, uočava se izrazitije povećanje vrednosti

PIK u odnosu na dozno-proporcionalno povećanje. Nakupljanje leka je zanemarljivo u doznom rasponu od 10 mg do 240 mg, uz primenu leka svaka 24 h. Febuksostat ima srednje poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) približno od 5 do 8 h.

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

Resorpcija

Febuksostat se brzo (t_{max} resorpcije 1,0 – 1,5 h) i dobro resorbuje (najmanje 84%). Nakon pojedinačne doze ili višestrukih doza leka od 80 i 120 mg, jednom dnevno, vrednost maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) približno iznosi 2,8-3,2 mikrograma/mL, odnosno 5,0-5,3 mikrograma/mL. Nije ispitivana apsolutna bioraspodivnost febuksostata u obliku tableta.

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višestruko datih doza od 80 mg leka Adenuric ispitanicima sa blagim (*Child-Pugh* klasa A) ili umerenim (*Child-Pugh*– klasa B) oštećenjem funkcije jetre, vrednost maksimalne koncentracije leka u krvi

(C_{max}) i (PIK) febuksostata i njegovih metabolita nije se značajno promenila u poređenju sa vrednostima kod ispitanika sa očuvanom funkcijom jetre. Nisu sprovedena klinička ispitivanja sa ispitanicima kod kojih je prisutno teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).

Starost

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

Pol

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Karcinogeneza, mutageneza, poremećaj fertiliteta

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

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

Omotač tablete

Opadry II, Yellow 85F42129:
Polivinilalkohol

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rokupotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je providni (Aclar/PVC/Aluminijum ili PVC/PE/PVDC/Aluminijum) blister sa 14 film tableta.

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

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

Nema posebnih zahteva za korišćenje, rukovanje i odlaganje.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BERLIN-CHEMIE AG BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Đorđa Stanojevića 14, Beograd - Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03277-17-001

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

Datum prve dozvole: 20.11.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.