

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ADENURIC® 80, филм таблета, 80мг.
INN : Фебуксостат

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм таблета содржи 80 мг. фебуксостат.

Други состојки: Лактоза монохидреат 76,50 мг. (видете под 4.4 и 6.1)

За целосна листа на ексципиенси, видете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Бледо жолта до жолта, филм-обложена таблета со облик на капсула, со втиснато "80" на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Терапија на хронична хиперурикемија во случаи каде што веќе настанало создавање на депозити на урати (вклучително историја или присуство на тофус или гихт-артритис).

ADENURIC® 80мг. е индициран кај возрасни лица.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање:

Препорачаната орална доза на ADENURIC® 80мг. еднаш дневно, без оглед на внесувањето на храната. Доколку серумската концентрација на мочната киселина е $> 6\text{мг./дл.}$ ($357\text{ }\mu\text{mol/l}$) по 2-4 недели, треба да се земе во предвид употребата на ADENURIC® 120мг. еднаш дневно.

ADENURIC® 80мг. делува достаточо брзо со што овозможува ретестирање на серумската вредност на мочната киселина две недели по почетокот на земањето на лекот. Целта на терапијата е да се намали и да се одржува серумската вредност на мочната киселина под 6мг./дл. ($357\text{ }\mu\text{mol/l}$). Се препорачува профилакса на влошувањето на гихтот во период од најмалку 6 месеци (видете под 4.4).



Повозрасни пациенти:

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасните пациенти (видете под 5.2)

Ренално оштетување:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено оштетување на бубрежната функција. Ефикасноста и безбедноста на употребата на фебуксостатот не е целосно евалуирана кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрезите (клиренсот на креатининот <30мл./мин. Видете под 5.1

Инсуфуценција на црниот дроб:

Препорачаната доза кај пациентите со благо преметување на функцијата на црниот дроб е 80мг. Достапни се ограничени податоци воврска со употребата на лекот кај пациенти со умерено оштетување на функцијата на црниот дроб. Ефикасноста и безбедноста на употребата на фебуксостатот не е испитувана кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб. (Child Pugh резултат – класа Ц).

Приматели на пресадени органи

Бидејќи нема никакви искуства за употреба на фебуксостатот кај приматели на пресадени органи, неговата употреба кај овие пациенти не се препорачува. (видете под 5.1)

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на ADENURIC® 80мг. кај деца помлади од 18 години не е установена. Нема расположиви податоци.

Начин на употреба:

За орална употреба.

ADENURIC® 80мг. се зема орално и може да се зема со или без храна.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

ADENURIC® 80мг. не смее да се употребува во услови на пречувствителност на активната супстанција или на некој од ексципиентите.

4.4. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Кардио-васкуларни нарушувања

Третманот со фебуксостат не се препорачува кај пациенти со исхемична болест на срцето или конгестивна срцева инсуфициенција.

Статистички значајната зачестеност на кардиоваскуларните настани пријавени од страна на истражувачите (дефинирани крајни точки од колаборацијата на испитувачи на антитромбоцитите – АПТЦ, вклучително и кардиоваскуларната смрт, нефаталниот инфаркт на миокардот, нефаталниот мозочен удар)



забележана е во вкупната група со фебуксостатот во поредба со групата со алопуринол во склоп на студиите АПЕКС И ФАКТ (1,3 ОДНОСНО 0,3 настани на 100 пациент години), но не и во склоп на студиите КОНФИРМС (за детален опис на студијата видете под 5.1). Инциденцата на кардиоваскуларните АПТЦ настани кои ги забележил истражувачот во склопот на комбинираната студија од Фазата III (АПЕКС, ФАКТ И КОНФИРМС) била 0,7 наспроти 0,6 настани на 100 пациент години. Во долгорочните студии инциденциите на АПТЦ настаните кои ги забележал истражувачот биле 1,2 и 0,6 настани на 100 пациент години за фебуксостатот односно алопуринолот. Не се утврдени статистички значајни разлики, ниту причинско-последична врска со фебуксостатот. Меѓу идентификуваните фактори на ризик кај овие пациенти биле медицинската историја на атеросклеротични заболувања и/или инфаркт на миокардот или конгестивна срцева инсуфициенција.

Алергија (хиперсензитивност) на лекот

Во пост-маркетиншкото искуство забележани се ретки случаи на сериозни алергиски реакции кои го вклучуваат и опасниот по живот Steven-Johnson синдром и акутни анафилактички реакции / шок. Во најголемиот број случаи овие реакции се случиле во текот на првиот месец од терапијата со фебуксостат. Некои, но сите овие пациенти пријавиле харушување на реналната функција и/или претходна хиперсензитивност на алопуринол. Бурните хиперсензитивни реакции биле поврзани со ренално или хепатално учество.

Пациентите треба да бидат советувани во врска со знаците и симптомите и да бидат внимателно следени заради појавата на симптоми на алергиски / хиперсензитивни реакции (видете под 4.8). Третманот со фебуксостат треба да биде веднаш прекинат доколку се појават сериозни алергиски / хиперсензитивни реакции, вклучително и Steven-Johnson-овиот синдром, бидејќи раното повлекување претпоставува и подобра прогноза. Доколку пациентот развие алергиска / хиперсензитивна реакција вклучително и Steven-Johnson-овиот синдром или акутна анафилактичка реакција / шок, третманот со фебуксостат не треба да се започнува никогаш повеќе.

Акутни напади на гихт (ефект на влошување на гихт)

Третманот со фебуксостат не треба да се започнува додека акутниот напад на гихт комплетно не се смири. Како и кај третманите со другите медицински производи за намалување на нивото на урат, може да се појават ефекти на влошување на гихтот со започнувањето на третманот, поради промена на серумските врдности на мочната киселина што резултира со мобилизација на уратите од депозитите во ткивата (видете под 4.8 и 5.1). На почетокот на третманот со фебуксостат, се препорачува профилакса поради можноста од појава на влошување на гихтот, со НСАИЛ или колхицин во период од најмалку 6 месеци (видете под 4.2).

Доколку дојде до појава на влошување на гихтот во текот на третманот со фебуксостат, третманот не треба да се прекинува. Ефектот од влошувањето на гихтот треба да се решава напоредно, со терапија адаптирана на потребите на пациентот. Континуираниот третман со фебуксостат ја намалува зачестеноста и интензитетот на влошувањето на гихтот.



Депозиција на ксантин

Како и кај третманите со другите медицински производи за намалување на нивото на урат, кај пациентите кај кои интензитетот на настанување на уратот езначително зголемен (на пр. при малигни болести и терапија на истите, Lesch-Nyhan-ов синдром), апсолутната концентрација на ксантин во урината може, во ретки случаи, да порасне до вредности кои овозможуваат наталожување на уринарниот тракт. Бидејќи нема искуства за примената на лекот кај оваа популација, неговата употреба не се препорачува.

Меркалопурин / азатиоприн

Не се препорачува истовремена примена на фебуксостат кај пациентите кои веќе примаат меркалопурин / азатиоприн (видете под 4.5)

Теофилин

Потребно е внимание при употребата на фебуксостат кај пациенти кои истовремено употребуваат теофилин. Потребно е следење на вредностите на теофилинот кај пациентите кои започнуваат третман со фебуксостат. (видете под 4.5)

Пореметување на функцијата на црниот дроб

Во текот на спроведувањето на клиничките испитувања од III фаза, забележани се благи пореметувања на функцијата на црниот дроб кај испитаниците третирани со фебуксостат (5%). Се препорачува проверка на функцијата на црниот дроб пред започнувањето на терапијата со фебуксостат, како и периодични проверки по започнувањето на лечењето, врз основа на клиничка опсервација на пациентот (видете под 5.1).

Пореметување на функцијата на тироидната жлезда

Зголемени вредности на TSH ($>5.5 \mu\text{IU/l}$) забележани се кај пациенти на долготраен третман со фебуксостат (5.5%) во долготрајните, продолжени, отворени студии. Потребно е внимание кога фебуксостатот се употребува кај пациенти со алтернати на функцијата на тироидната жлезда.

Лактоза

Фебуксостат таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретка наследни проблеми со нетолеранција на галактоза, дефициенција на Lapp лактоза или лоша апсорпција на глюкоза-галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

4.5. ИНТЕРАКЦИЈА СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Меркалопурин / азатиоприн

Иако не се изведени студии на интеракцијата со фебуксостат, познато е дека инхибицијата на ксантин оксидазата (ХО) резултира во зголемување на нивото на меркалопурин или азатиоприн. Врз основа на механизмот на акција на фебуксостатот на ХО инхибицијата, истовремената употреба не се препорачува.



Студии на интеракција на фебуксостатот со цитотоксичната хемотерапија не се изведени. Нема расположиви податоци во врска со безбедноста на фебуксостатот со цитотоксичната терапија

Теофилин

Иако не се извршени студии на интеракцијата со фебуксостат, инхибицијата на ХО може да предизвика зголемување на нивото на теофилин (Забележана е инхибиција на метаболизмот на теофилинот, заедно со другите ХО инхибитори). Поради тоа, се препорачува вниманите при истовремената употреба на овие активни супстанции, како и мониторинг на нивоата на теофилинот кај пациентите кои започнуваат терапија со фебуксостат.

Напроксен и други инхибитори на глукуронидација

Метаболизмот на фебуксостатот зависи од UGT ензимите. Лековите кои ја инхибираат глукуронидацијата, како што се НСАИЛ и пробенецидот, теоретски можат да влијаат на елиминацијата на фебуксостатот. Кај здравите испитаници, истовремената употреба на фебуксостат и напроксен 250мг. два пати дневно, поврзана е со зголемена експозиција на фебуксостат (максимална концентрација C_{max} 28%, вкупна количина на лек во крвта AUC 41%, и полувреме на елиминација $t_{1/2}$ 26%). Во клиничките студии, употребата на напроксенот или другите НСАИЛ/Сох-2 инхибитори не се доведува во врска со клинички значајно зголемување на несаканите дејства.

Фебуксостатот може да се употребува со непроксен, без потреба од корекција на дозата на фебуксостатот или на непроксенот.

Индуктори на глукуронидација

Силните индуктори на UGT ензимите можат да доведат до зголемен метаболизам и намалена ефикасност на фебуксостатот. Се препорачува следење на серумската вредност на мочната киселина 1-2 недели по започнување на третманот со силен индуктор на глукуронидација. Обратно, прекилот на третманот со индукторот може да доведе до зголемени серумски вредности на фебуксостат.

Колхицин/индометацин/хидрохлоротиазид/варфарин

Фебуксостатот може да се употребува со колхицин и индометацин, без потреба од корекција на дозата на фебуксостатот или другата активна супстанца која се употребува истовремено.

Не е неопходна корекција на дозата на фебуксостат кога се употребува со хидрохлоротиазид.

Не е неопходно да се корегира дозата на варфарин кога се употребува истовремено со фебуксостат. Истовремената употреба на фебуксостатот (80мг или 120мг.) со варфаринот нема дејство на фармакокинетиката на варфаринот кај здравите испитаници. Истовремената употреба на фебуксостатот нема влијание врз активноста на INR и факторот VII.



Десипрамин / CYP2D6 супстрати

Фебуксостатот се покажал како слаб инхибитор на CYP2D6 ин витро. Во студии со здрави испитаници, 120мг. ADENURIC® 80 еднаш дневно, резултирал во средно зголемување од 22% на вкупната количина AUC на десипраминот, CYP2D6 супстрат кој укажува на потенцијален слаб инхибиторен ефект на Фебуксостатот на CYP2D6 ензимот *ин vivo*. Според тоа, при заедничката употреба на Фебуксостатот со други CYP2D6 супстрати не се очекува да се појави потреба од прилагодување на дозите на овие состојки.

Антациди

Се покажало дека истовремената ингестија на магнезиум хидроксидот и алуминиум хидроксидот кои содржат антацид ја одложува апсорпцијата на Фебуксостатот (приближно 1 час) и дека предизвикува намалување од 32% на C_{max} , но не е забележано дека предизвикува значителна промена кај AUC. Оттука произлегува дека Фебуксостатот може да се употребува, без оглед на употребата на антацидот.

4.6. 4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Податоците од многу ограничен број изложени бремености не укажуваат на било какви несакани дејства на фебуксостатот врз бременоста и врз здравјето на фетусот / новороденчето. Студиите со животни не индицираат директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, развојот на ембрионот / фетусот и породувањето. (видете под 5.3) Потенцијалниот ризик кај луѓето е непознат. Фебуксостатот не треба да се употребува во текот на бременоста.

Доење

Непознато е дали фебуксостатот се екскретира во мајчиното млеко. Студиите со животни покажале екскреција на активната супстанција во мајчиното млеко и пореметен развој на младенчињата во периодот на доењето. Не може да се исклучи ризикот кај доенчињата кај човекот. Фебуксостатот не треба да се употребува во периодот на доењето.

Фертилитет

Репродуктивните студии кај животни, при дози до 48мг/кг/ден не покажале дозно-зависни несакани дејства врз фертилитетот. (видете под 5.3) Ефектот на ADENURIC® 80мг. врз фертилитетот кај луѓето не е познат.

4.7. ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕТО СО МОТОРНИ ВОЗИЛА ИЛИ МАШИНИ

Во врска со употребата на фебуксостатот, забележана е појава на сонливост, вртоглавица, парестезија и замаглен вид. Потребна е претпазливост пред управување со моторно возило и машина или пред учество во опасни активности, се до постигнување разумна сигурност дека ADENURIC® 80мг не влијае врз способноста за извршување на овие активности.



4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Содржина на безбедносниот профил

Најчесто забележани несакани дејства во клиничките испитувања (4,072 субјекти третирани со доза меѓу 10 и 300мг.) и пост-маркетиншките искуства се: влошување на гихтот, пореметувања на функцијата на црниот дроб, дијареа, гадење, главоболка, исип и едем. Овие несакани дејства биле со благ или умерен интензитет. Во пост-маркетиншките искуства забележани се ретки сериозни хиперсензитивни реакции на фебуксостатот, некои од нив поврзани со системски симптоми.

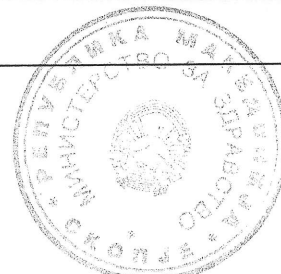
Табеларен приказ на несаканите дејства

Многу чести ($\geq 1 / 10$); Чести ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$); Повремени ($\geq 1 / 1,000$, $< 1 / 100$); Ретки ($\geq 1 / 10,000$, $< 1 / 1,000$); Многу ретките ($< 1 / 10,000$) несакани дејства кои се појавуваат кај пациентите третирани со фебуксостат се наведени во следната табела:

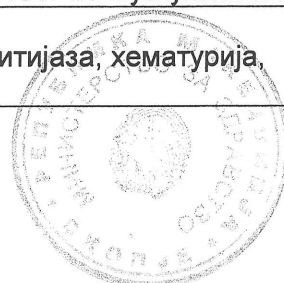
Во рамките на секоја фреквентна група, несаканите дејства се наведени по опаќачки редослед на сериозност.

Табела 1: Несакани дејства забележани во долгорочните студии во комбинирана фаза 3, во текот на пост-маркетиншкиот период

Пореметувања на крвниот и лимфниот систем	<u>Ретки</u> Панцитопенија, тромбоцитопенија
Пореметувања на имуниот систем	<u>Ретки</u> Анафилактичка реакција*, пречувствителност на лекот*
Пореметувања на ендокриниот систем	<u>Повремени</u> Зголемени вредности на TSH во крвта
Пореметувања на окото	<u>Ретки</u> Замаглен вид
Пореметување на метаболизмот на исхраната	<u>Чести***</u> Влошување на гихтот <u>Повремени</u> Дијабетес мелитус, хиперлипидемија, намалување на апетитот, зголемување на телесната тежина <u>Ретки</u> Намалување на тежината, зголемување на апетитот, анорексија
Психијатриски пореметувања	<u>Повремени</u> Намалување на либидото, несоница



	<u>Ретки</u> Нервоза
Пореметувања на нервниот систем	<u>Чести</u> Главоболка <u>Повремени</u> Вртоглавица, парестезија, хемипареа, сонливост, промена на чулата за вкус, ослабено чуло за допир, ослабено чуло за мирис
Пореметувања на увото и лавиринтот	<u>Ретки</u> Тинитус
Пореметување на работата на срцето	<u>Повремени</u> Атријална фибрилација, палпитација, абнормално ЕКГ
Васкуларни пореметувања	<u>Повремени</u> Хипертензија, црвенило на лицето, напад на врелина
Пореметувања на респираторниот систем	<u>Повремени</u> Диспнеа, бронхитис, инфекции на горниот респираторен тракт, кашлица
Пореметувања на гастроинтестиналниот систем	<u>Чести:</u> Дијареа**, мачнина <u>Повремени:</u> Болка во абдоменот, чувство на зголемен притисок во стомакот (надуеност), гастроезофагеално рефлуксно заболување, повраќање, сува уста, диспепсија, констипација, чести столица, флатуленција, гастроинтестинални пречки <u>Ретки</u> Панкреатитис, Pankreatitis, улцерација на устата
Пореметувања на хепатобилијарниот систем	<u>Чести</u> Абнормална функција на црниот дроб** <u>Повремени</u> Холелитијаза <u>Ретки</u> Хепатитис, жолтица*
Пореметувања на кожата и поткожните ткива	<u>Чести</u> Исип (вклучува различни типови на исип кои се појавуваат со помала зачестеност, видете подоле) <u>Повремени</u> Дерматитис, уртикарија, пруритус, промена на бојата на кожата, лезии на кожата, петехии, макуларен исип, макулопапуларен исиписип, папуларен исип <u>Ретки</u> Seven-Johnson-ов синдром*, генерализиран (сериозен) исип*, еритем, ексфолијативен исип, фоликуларен исип, везикуларен исип, пустуларен исип, пруритичен исип*, еритематозен исип, морбилиформен исип, алопеција, хиперхидроза
Пореметувања на мускулоскелетниот систем и врзивните ткива	<u>Повремени</u> Артралгија, артритис, миалгија, мускулоскелетна болка, мускулна слабост, грчеви во мускулите, стегнатост на мускулите, брузитис <u>Ретки</u> Вкочанетост на зглобовите, вкочанетост во мускулите и коските
Пореметувања на реналниот и уринарниот систем	<u>Повремени</u> Бубрежна инсуфициенција, нефролитијаза, хематурија, полакиурија, протеинурија



	<u>Ретки</u> Турбулоинтерстицијален нефритис*, нагон за мокрење
Пореметувања на репродуктивниот систем и функцијата на градите	<u>Повремени</u> Еректилна дисфункција
Општи пореметувања и пореметувања на местото на употреба	<u>Чести</u> Едем <u>Повремени</u> Истоштеност, болка во градите, nelaгода во градите <u>Ретки</u> Жед
Истражувања	<u>Повремени</u> Зголемена вредност на амилазата во крвта, намален број на: тромбоцити, леукоцити, лимфоцити, зголемување на нивото на креатинин во крвта, намален хемоглобин, зголемување на нивото на вредноста на уреата во крвта, зголемување на нивото на триглицеридите во крвта, зголемување на нивото на холестеролот во крвта, намалување на нивото на хематокитот, зголемување на нивото на лактат дехидрогеназа во крвта, зголемено ниво на калиум во крвта. <u>Ретки</u> Зголемено ниво на шеќер во крвта, продолжено активираното парцијално тромбопластинско време, намален број на црвените крвни зрнца, зголемена алкална фосфатаза во крвта.

*Несакани дејства кои се забележани во пост маркетиншкото следење

**Случаи на неинфективна дијареа и абнормална функција на црниот дроб кои се појавиле по почетокот на комбинираниот студии од Фазата 3, се појавуваат позачестено кај пациенти кои биле истовремено третирани со колхицин.

***Видете под 5.1 за појавата на влошување на гихтот во индивидуални рандомизирани контролирани студии од фаза 3

Опис на селектираните несакани дејства

Ретки сериозни несакани дејства на фебуксостат, вклучително и Steven-Johnson-ов синдром и анафилактичките реакции/шок, забележани се во пост маркетиншкото следење. Steven-Johnson-овиот синдром се карактеризира со прогресивни кожни исипи, пропратени со пликови или мукозни лезии и иритации на очите. Хиперсензитивните реакции на фебуксостатот може да бидат поврзани со следните симптоми: кожни реакции окарактеризирани како инфилтриран како макулопапуларен исип, генерализиран или ексфолијативен исип, но и лезии на кожата, едем на лицето, грозница, аномалии на крвната слика, како на пр. тромбоцитопенија и поединечна или повеќекратна вклученост на одредени органи (црниот дроб или бубрезите, вклучувајќи турбулоинтерстицијален нефритис) (видете под 4.4)

Влошувања на гихтот биле вообичаено забележени набрзо по почетокот на третманот и во текот на првите месеци. Потоа, фреквенцијата на случаи на влошување на гихтот опаѓа со текот на времето. Како и кај другите медицински



продукти за намалување на нивото на уратите, и овде се препорачува профилакса за влошувањата на гихтот. (видете под 4.2 и 4.4)

4.9. Предозирање

Не се забележани случаи на предозираност. Пациентите со предозираност би требало да бидат третирани со симптоматска и супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови против гихт. Инхибитор на синтезата на мочната киселина

АТС код: M04AA03

Механизам на дејство

Мочната киселина е производ на метаболизмот на пурино кај човекот и настанува во следните каскадни реакции хипоксантин → ксантин → мочна киселина. Двата чекори во наведената трансформација се катализирани со ксантин оксидаза (ХО). Фебуксостатот е 2-арилтиазол дериват кој го постигнува својот терапевтски ефект на намалување на нивото на мочната киселина преку селективно инхибирање на ХО. Фебуксостатот е силен, непурински селективен инхибитор на ХО (NP-SIXO) со вредности на Ки инхибицијата помали од еден наномолар во ин витро услови. Фебуксостатот се покажал како моќен инхибитор како на оксидираните и редуцираните форми на ХО. Во терапевтски концентрации тој не ги инхибира другите ензими вклучени во метаболизмот на пурино или пиримидино: гвамин-дезаминаза, хипоксантин гванин фосфорибосилтрансфераза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидин-монофосфат декарбоксилаза или пурин-нуклеозид фосфорилаза.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на ADENURIC® била демонстрирана во три пивот студии од Фаза 3 (двете пивот студии APEX i FAKT и додатната CONFIRMS студија се опишани во продолжение) кои биле изведени кај 4101 пациенти со хиперурикемија и гихт. Во секоја под пивот студиите од фаза3, ADENURIC® демонстрирал супериорна способност да ги снижи и одржи серумските вредности на мочната киселина во споредба со алопуринолот. Примарниот параметар за следење на ефикасноста во APEX и FACT студиите бил процентот на пациенти кај кои серумските вредности на мочната киселина во последните три месеци биле < 6.0 mg/dl (357 µmol/l). Во додатната CONFIRM студија од фазата 3, чии резултати станале достапни по издавањето на дозволата за ставање во промет на ADENURIC®, примарниот параметар за ефикасноста бил процентот на пациенти кај кои серумската вредност на урат бил < 6.0 mg/dL при последната посета кај лекарот. Во оваа студија не бил вклучен ниту еден пациент со извршена трансплантација на орган. (видете под 4.2)

APEX студијата. Плацебо-Контролираната Студија на Ефикасност на фебуксостатот во основ на Алопуринолот е рандомизирано, двојнослепо, мултицентрично клиничко испитување кое траело 28 недели. Илјада и



седумдесет и два испитаника биле рандомизирани, како што следи: во групата која примала плацебо (n=134), во групата која примала ADENURIC® во доза од 80мг/ден (n=267), во групата која примала ADENURIC®120мг/ден (n=269), групата која примала ADENURIC® 240мг. (n=134), а во групата која примала алопуринол (во доза од 300мг./ден) (n=258) за испитаници со првобитна серумска вредност на креатинин ≤ 1.5 мг/дл или 100мг/ден и (n=10) за испитаници со првобитна серумска вредност на креатинин >1.5 мг/дл и ≤ 2 мг/ден. Двесте четириесет мг фебуксостат (2 пати повеќе од максималната препорачана доза) била одредена како доза за проценка на безбедноста.

APEX студијата покажала статистички значајна супериорност на лекот ADENURIC® како при доза од 80мг/ден, така и при доза од 120мг/ден наспроти конвенцијално употребуваните дози на алопуринол 300мг. (n=258)/100мг (n=10), по групи на третирани испитаници, а во однос на намалувањето на серумските вредности на мочната киселина под вредноста од 6.0 mg/dl (357 μ mol/l) (видтете во табела 2 и слика 1)

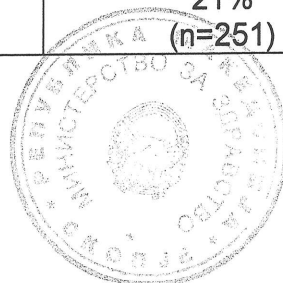
FACT Студијата. Фебуксостат - Алопуринол Контролираниот тест е клиничко испитување од третата фаза – рандомизирано, двојно-слепо мултицентрично испитување кое траело 52 недели. Седумстотини и шеесет испитаника биле рандомизирани како што следи: во групата која примала ADENURIC® во доза од 80мг/ден (n=256), во групата која примала ADENURIC®120мг/ден (n=251) и во групата која примала алопуринол (во доза од 300мг./ден) (n=253)

FACT студијата покажала статистички значајна супериорност на лекот ADENURIC® како при доза од 80мг/ден, така и при доза од 120мг/ден наспроти конвенцијално употребуваните дози на алопуринол 300мг. (n=258)/100мг (n=10), по групи на третирани испитаници, а во однос на намалувањето на серумските вредности на мочната киселина под вредноста од 6.0 mg/dl (357 μ mol/l)

Во табелата 2 дадени се резултатите од проценката на ефикасноста во однос на примарниот параметар на следење:

Табела 2
Удел на испитаниците кај кои последните три месечни серумски вредности на мочната киселина во се пониски од 6.0 мг/дл (357 μ mol/l)

Студија	ADENURIC® 80 мг/ден	ADENURIC® 120 мг/ден	Алопуринол 300 / 100 мг/ден ¹
APEX (28 недели)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 недели)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)



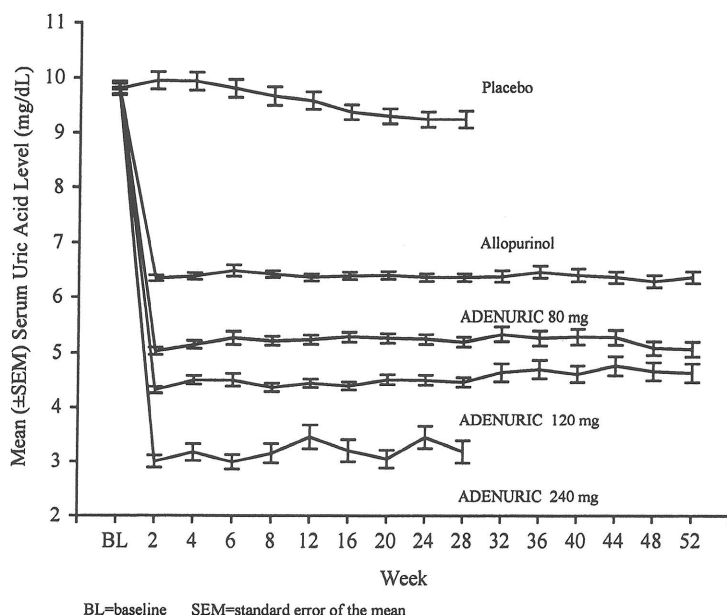
Комбинирани результати	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
---------------------------	-----------------	-------------------	----------------

¹ резултати добиени врз основа на испитаници кои го примиле лекот било во доза од 100мг/ден (n=10: испитаници кај кои серумската вредност на креатининот >1.5, односно ≤2.0 мг/дл) или 300 мг/дл (n=509) – употребени се за збирна анализа

* p < 0.001 наспроти алопуринолот, # p < 0.001 наспроти 80 мг.

Својството на ADENURIC® да ги намали серумските вредности на мочната киселина е брзо и долготрајно. Редуцирањето на серумските вредности на мочната киселина до <6.0 мг/дл (357 μmol/l) била забележана при посетата во втората недела и е одржано низ целиот третман. Средната вредност на нивото на серумската вредност на мочната киселина за секоја третирана група во двете пивот студии од третата фаза прикажани се на Слика 1.

Слика 1 Средни вредности на серумската концентрација на мочната киселина во Комбинираната пивот студија од фаза 3



Забелешка: 509 пациенти примиле алопуриол 300мг/ден, 10 пациенти со серумски креатинин >1,5 и < 2.0мг/дл биле дозирани со 100 мг/ден (10 пациенти од 268 во APEX студијата)

240 мг фебуксостат е земен како параметар за евалуација на безбедноста на фебуксостатот при двојно поголема доза од највисоката препорачана.



CONFIRMS студијата: Студијата CONFIRMS е рандомизирана, контролирана студија од Фаза 3 во траење од 26 недели, чија цел бола да се изврши оценка на безбедноста и ефикасноста на фебуксостатот во дози од од 40мг и 80мг. во однос на алопуринолот во дози од 300мг или 200мг. кај пациентите со гихт или хипурикемија. Две илјади двесте шеесет и девет (2269) пациенти биле рандомизирани на следниот начин: ADENURIC® 40мг еднаш дневно примале (n=757), ADENURIC® 80мг. еднаш дневно (n=756), односно алопуринол 300/200мг еднаш днрвно (n=756). Најмалку 65% од овие пациенти имале благо-умерено оштетување на бубрези (со клиренс на креатининот 30-89 mL/мин). Профилаксата на појавата на влошување на гихтот била задолжителна во овој период од 26 недели.

Процентот на пациенти кај кои нивото на урати во серумот било $< 6,0 \text{ mg/dL}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/L}$) при последната посета на лекарот, изнесувал 45% за фебуксостат 40мг, 67% за фебуксостат 80мг, односно 42% за алопуринол 300/200мг.

Примарен параметар на следење во подгрупата на испитаници со пореметување на функцијата на бубрезите

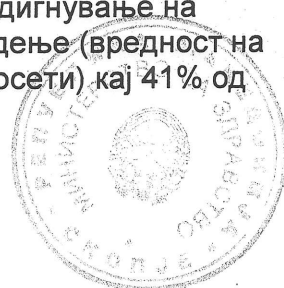
Со клиничката студија APEX, проценувана е ефикасноста во група од 40 испитаници со пореметување на функцијата на бубрезите (почетна вредност на серумскиот креатинин $> 1.5 \text{ mg/dL}$ и $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$). На групата на испитаници со пореметување на функцијата на бубрезите, која е рандомизирана да прима алопуринол, одредена и е доза од 100мг/ден. Употребата на лекот ADENURIC® довела до подигнување на ефикасноста во однос на примарниот параметар на следење кај 44% од испитаниците на 80мг/ден, кај 45% од испитаниците на 120мг/ден и 60% кај испитаниците на 240мг/ден во однос на 0% во групата која примала алопуринол 100мг/ден и во однос на групата на плацебо.

Не постојат клинички значајни разлики во процентуалното намалување на серумската концентрација на мочната киселина кај здрави субјекти, без оглед на состојбата на нивната ренална функција (58% во групата со нормална ренална функција и 55% во групата со потешки пореметувања на реналната функција).

Анализата кај пациенти со гихт и пореметување на функцијата на црниот дроб Дефинирана е во CONFIRMS студијата и покажала дека фебуксостатот е значително поефикасен во намалувањето на вредноста на уратите во серумот до вредност $< 6 \text{ mg/dL}$ во споредба со алопуринолот 300/200мг. кај пациентите со гихт со благо до умерено ренално оштетување (65% од пациентите во студијата).

Примарниот параметар на следење во подгрупата на испитаници со серумска вредност на мочната киселина $\geq 10 \text{ mg/dL}$

Приближно 40% од испитаниците (комбинирани податоци од APEX и FACT), имале почетна серумска вредност на мочната киселина $\geq 10 \text{ mg/dL}$. Во оваа подгрупа употребата на лекот ADENURIC® довела до подигнување на ефикасноста во однос на примарниот параметар на следење (вредност на мочната киселина $< 6.0 \text{ mg/dL}$ во текот на последните 3 посети) кај 41% од



испитаниците на 80мг/ден, кај 48% од испитаниците на 120мг/ден и 66% кај испитаниците на 240мг/ден во однос на 9% во групата која примала алопуринол 300мг/ден односно 100мг/ден и во однос на 0% групата на плацебо.

Во склоп на студијата CONFIRMS, процентот на пациенти кај кои е остварен основниот параметар на ефикасност ($sUA < 6,0$ мг/дл при последната посета) за пациентите со појдовна серумска вредност на нивото на мочната киселина $sUA \geq 10$ мг/дл, третирани со фебуксостат 40мг еднаш дневно, бил 27% (66/249), со фебуксостат 80мг еднаш дневно 49% (125/254), со алопуринол 300мг/200мг еднаш дневно 31% (72/230).

Клинички параметри на следење – резултати: дел од испитаници на кои им е потребна терапија поради влошувањето на гихтот.

Студијата APEX: Во текот на 8-неделниот период на профилакса, на поголем број на субјекти во терапевтската група со фебуксостат 120мг. (36%) била неопходна терапија за нагла појава на влошување на ефектите на гихтот, во однос на групата со фебуксостат 80мг (28%), алопуринол 300мг (23%) и плацебо (20%). Наглата појава на влошувањето на ефектите на гихтот интензивирана е по периодот на профилакса, а со тек на време се намалувала. Меѓу 46% и 55% субјекти примиле терапија за нагла појава на симптомите на гихтот помеѓу 8-та и 28-та недела. Нагла појава на влошување на ефектите на гихтот во последните 4 недели од студијата (неделите меѓу 24-28) забележана е кај 15% пациенти третирани со фебуксостат (80,120мг), 14% третирани со алопуринол 300мг, и 20% кај пациентите со плацебо.

Студија FACT: Во текот на 8-неделниот период на профилакса на поголем број субјекти во терапевтската група со фебуксостат 120мг (36%) им била потребна терапија за наглото влошување на ефектите на гихтот, во однос на групата со фебуксостат 80мг. (22%) и алопуринол 300мг (21%). По истекот на 8 неделниот период на профилакса, појавата на влошувањето на ефектите на гихтот се зголемила, со тоа што со тек на време сесмалувала (64% и 70% субјекти примиле терапија за нагла појавана влошувањето на ефектите на гихтот меѓу 8-та и 52-та недела). Нагла појава на влошување на ефектите на гихтот во последните 4 недели од студијата (неделите меѓу 49-52) набележана е кај 6-8% од пациентите третирани со фебуксостат (80мг и 120мг) и 11% кај третираните со алопуринол 300мг.

Процентот на испитаници на кои им била потребна терапија за акутен напад на гихт (APEX и FACT студии) бројно бил изразито понизокво групите кај кои по иницијалната, постигната е просечна серумска концентрација на урати <6.0 мг/дл, <5.0 мг/дл, или <4.0 мг/дл, во однос на групата кај која поиницијалната, постигната е просечна серумска концентрација на урати ≥ 6.0 мг/дл во текот на најмалку 32 недели од периодот на лекувањето (интервалите од 20-24 недела и од 48-52 недела)

Во текот на студијата CONFIRMS бројот на субјекти на кои им била неопходна терапија поради нагло влошување на ефектите на гихтот (од ден 1 до месец 6)



бил 31% за групата со фебуксостат 80мг, односно 25% за групата со алопуринол. Во групите со фебуксостат 80мг и 40мг не е забележана никаква разлика во бројот на пациенти на кои им била неопходна терапија поради нагло влошување на ефектите на гихтот.

Отворена долготрајна студија

Студијата EXCEL (C02-021): Студијата EXCEL претставува тригодишно, отворено, мултицентрично, рандомизирано алопуринол-контролирано продолжување на студиите за безбедноста од Фазата 3 за пациентите кои останале до крајот во пилот студиите од Фазата 3 (APEX и FACT). Во оваа студија биле вклучени вкупно 1086 пациенти: ADENURIC® 80мг/ден (n=649), ADENURIC® 120мг/ден (n=292) и алопуринол 300мг/100мг/ден (n=145). За 69% не била потребна било каква промена на терапијата за да се оставри конечна стабилна терапија. Пациентите кај кои нивоата на sUA 3 пати едно по друго биле >6,0 мг/дл биле повлечени од студијата.

Нивоата на серумската вредност на уратите биле одржувани со текот на времето (91% односно 93% пациенти на почетен третман со фебуксостат 80мг односно 120мг, имале sUA < 6мг/дл во 36-тиот месец од студијата).

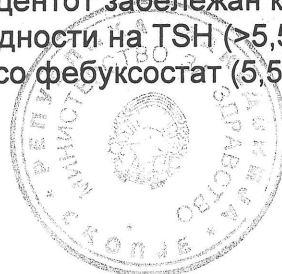
Тригодишните податоци покажуваат намалување на случаите на нагла појава на влошување на ефектите на гихтот кај помалку од 4% на кои им е неопходен третман за оваа појава (за повеќе од 96% од пациентите не била потребна терапија за нагла појава на влошување на гихтот) во интервали од 16 до 24 месец и од 30-36 месец на студијата.

Кај 46% односно 38% од пациентите на конечна стабилна терапија со фебуксостат 80 односно 120мг/ден забележано е потполно исчезнување на примарниот палпабилен тофус од почетните вредности до последната посета кај лекарот.

Студијата FOCUS (TMX-01-005) е поттогодишна студија од Фазата II, отворено, мултицентрично продолжение на студијата за безбедноста за пациентите кои поминале 4 неделна двојно-слепа студија со фебуксостат наречена TMX-00-004. Во студијата учествувале 116 пациенти кои на почетокот на студијата примале фебуксостат 80мг/ден. Кај 62% од пациентите не било неопходно никакво прилагодување на дозата како би се одржале нивоата на sUA <6 мг/дл, а кај 38% од пациентите било неопходно да се прилагоди дозата како би се дошло конечна стабилна доза.

Бројот на пациенти со серумска вредност на урати <6 мг/дл (357 $\mu\text{mol/l}$) при последната посета кај лекарот бил поголем од 80% (81-100%) при секоја доза на фебуксостат.

Во текот на клиничките студии од Фазата 3 забележани се благи абнормалности на функцијата на црниот дроб кај пациентите третирани со фебуксостат (5,0%). Овој процент бил сличен на процентот забележан кај алопуринолот (4,2%) (видете под 4.4) Зголемени вредности на TSH (>5,5 $\mu\text{IU/ml}$) забележани се кај пациенти на долгорочна терапија со фебуксостат (5,5%) и кај



пациентите на терапија со алопуринол (5,8%) во склоп на долгорочните отворени продолжувања на студиите (видете под 4.4)

5.2. Фармакокинетски својства

Кај здрави субјекти, максималните плазмени концентрации (C_{max}) и вкупната количина на лекот во крвта (површината под кривата на концентрацијата на фебуксостат во крвта, во зависност од времето (PIK) се зголемува пропорционално на зголемувањето на дозата на лекот, по еднакратната и по повеќекратно повторените дози на лекот во распон од 10мг до 120мг. За дозите на фебуксостат меѓу 120мг. и 300мг. се забележува поизразито зголемување на вредностите на максималните количини во крвта (AUC) во однос на дозно-пропорционалното зголемување. Акумулацијата на лекот е занемарлива во дозна рамка од 10мг до 240мг, при употреба на лекот на секои 24 часа. Фебуксостатот има средно полувреме на елиминација ($t_{1/2}$) приближно 5 до 8 часа.

Фармакокинетичките и фармакодинамските испитувања спроведени се на 211 испитаници со хипергликемија и гихт, кои се лечени со ADENURIC® во дозна рамка од 40мг до 240мг. Генерално, фармакокинетичките параметри на фебуксостатот, проценети со овие анализи, се во согласност со вредносните параметри добиени кај здравите испитаници, што покажува дека здравите испитаници се репрезентативни за проценка на фармакокинетичките, односно фармакодинамските оценки на лекот кај испитаниците со гихт.

Апсорпција

Фебуксостатот се абсорбира брзо (t_{max} од 1.0-1.5 h) и добро (најмалку 84%). По единечна или повеќекратна орална доза меѓу 80мг и 120мг еднаш дневно, C_{max} е приближно 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ и 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$, респективно. Апсолутната биорасположивост на фебуксостат таблетите како фармацевтски облик, не е испитувана.

По повеќекратна орална доза од 80мг. еднаш дневно или еднакратна доза од 120мг. при оброк со висок процент на маснотии, имало 49% и 38% намалување на C_{max} и 18% и 16% намалување на AUC, респективно. Меѓутоа, не е забележана клинички значајна промена во процентот на намалување на серумската концентрација на мочната киселина во испитувањата во кои е вршено мерењето (80мг – повеќекратна доза). Според тоа лекот ADENURIC® може да се употребува независно од храната која се внесува.

Дистрибуција

Волуменот и дистрибуцијата на фебуксостатот при рамнотежна состојба (V_{ss}/F), се движи во рамките од 29 до 75л по употребата на орална доза од 10-300мг. Врзувањето на фебуксостатот за плазмените протеини изнесува приближно 99,2%, (воглаво за албумин) и е константно без оглед на концентрациите на лекот постигнати со дози од 80 и 120мг. Врзувањето на активните метаболити за плазмените протеини варира околу 82% и 91%.



Биотрансформација

Фебуксостатот екстензивно се метаболизира по пат на коњугација преку ензимскиот систем уридин-дифосфат-глукуронилтрансферазе (UDPGT) и оксидација преку системот цитохром P450 (CYP). Идентификувани се четири фармаколошки активни хидроксилни метаболити, од кои три се појавуваат во човековата плазма. Ин витро студиите со микрозомите од хуманиот црн дроб покажуваат дека тие оксидативни метаболити биле примарно формирано со посредство на CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостат глукуронидот настанува воглавно со посредство на UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

Елиминација

Фебуксостатот се елиминира хепатално и ренално. По употребата на 80мг орална доза фебуксостатот обележан со ^{14}C , приближно 49% од дадената доза е пронајдено во урината и тоа како неизменет фебуксостат (3%), како ацил глукуронид на активната супстанција (30%) како познати метаболити настанати со оксидацијата и нивните коњугати (13%), како и други непознати метаболити (3%). Покрај уринарната екскреција, приближно 45% од дадената доза најдено е во фецесоти тоа како неизменет фебуксостат (12%), како ацил глукуронид на активната супстанција (1%) како непознати метаболити настанати со оксидацијата и нивните коњугати (25%), како и други непознати метаболити (7%).

Оштетување на бубрезите

По повеќекратните дози од 80мг од ADENURIC® дадени на испитаници со благи, умерени и изразени оштетувања на бубрезите, вредноста на $C_{\max}$ фебуксостатот не се менувала во однос на испитаниците со нормална бубрежна функција. Средната вредност на вкупната количина на лекот фебуксостат во крвта (PIK, односно AUC) се зголемила приближно за 1,8 пати од вредноста од $7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{мл}$ кај испитаниците со нормална бубрежна функција, до $13,2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{мл}$ кај групата на испитаници со изразена бубрежна инсуфициенција. $C_{\max}$ и PIK, односно AUC на активните метаболити се зголемила за 2, односно 4 пати. Сепак не е неопходно прилагодување на дозата со благо или умерено оштетување на бубрезите.

Инсуфициенција на црниот дроб

По повеќекратните дози од 80мг од ADENURIC® дадени на испитаници со благо (Child-Pugh скор – класа А), умерено (Child-Pugh скор – класа Б) нарушување на функцијата на црниот дроб, вредноста на $C_{\max}$ на фебуксостатот во крвта и вкупната количина на лекот и неговите метаболити во крвта (AUC) не се значително променети во однос на испитаниците со нормална функција на црниот дроб. Не се спроведени клинички испитувања со испитаници кои имале тешко пореметување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh скор – класа Ц)

Старост

Не се забележани разлики во вредноста на вкупната количина на фебуксостат и неговите метаболити (AUC) по земањето на повеќекратни орални дози од лекот ADENURIC® кај повозрасните испитаници во однос на помладите испитаници.



Пол

По повеќекратни дози на лекот ADENURIC®, вредностите на максималната концентрација на лекот во крвта (C_{max}) и вкупната количина на лекот во крвта (AUC) биле 24% односно 12% поголеми кај жените отколку кај мажите. Меѓутоа корелираните вредности врз основа на телесната тежина, на максималната концентрација во крвта (C_{max}) и вкупната количина на лек во крвта (AUC), биле приближни кај испитаниците од двата пола. Не е потребно корелирање на дозата во однос на полот на пациентите.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Ефектите на лекот во неклиничките студии биле генерално, проучувани се по употреба на дози на лекот кои се поголеми од максималните дози на кои се изложени испитаниците при клиничките испитувања.

Карциногенеза, мутагенеза, пореметувања на фертилитетот

Кај стаорците-мажјаци забележано е статистички значително зголемување на зачестеноста на туморите на бешиката (папилом на тразиционалниот епител и карцином), што е пронајдено само во врска со ксантинските калкулуси во групата која примала високи дози, приближно 11 пати поголеми од оние на кои е изложена човечката популација. Не е забележен значителен пораст на зачестеноста на било кој друг тип на тумор ниту кај женките ниту кај мажјациите кај глувците и стаорците. Овие наоди се сметаат за последица на специфичниот метаболизам на пиринот за дадена врста, како и на составот на урината и не се сметаат за релевантни за клиничка употреба.

Стандардниот сет тестови за генотоксичност не открил ниту еден биолошки релевантен генотоксичен ефект на фебуксостатот.

Покажано е дека фебуксостатот даден орално, во дози до 48 мг/кг/ден нема влијание на фертилитетот и репродуктивните карактеристики на мажјациите и женките кај стаорците.

Не постојат докази за пореметување на фертилитетот, за тератогените ефекти или оштетувања на фетусот предизвикани од употребата на фебуксостатот. Постои висок степен на токсичност изразена кај бремените женки-стаорци, со намалување на вредноста на индексот на доење и пореметен развој на младенчињата по изложувањето на дози кои се 4,3 пати поголеми од оние на кои се изложени испитаниците во клиничките испитувања. Испитувањата на тератогеноста, направени кај бремени стаорци по изложување на дози кои се 4,3 пати поголеми од оние на кои се изложени испитаниците во клиничките испитувања, односно кај бремените зајаци, изложени на 13 пати поголеми дози, не откриле постоење на тератогени ефекти.



8. **БРОЈ НА МАРКЕТИНШАТА ДОЗВОЛА**
9. **ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО**
10. **ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

