

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADENURIC® 80 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Febuksostat 80 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (monohidrat olarak) 76,50 mg

Kroskarmelloz sodyum 25,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzüne "80" yazısı oyulmuş, açık sarı ila sarı renkli, film kaplı, kapsül şekilli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ADENURIC, urat depozisyonunun gerçekleşmiş olduğu durumlarda (tofüs ve/veya gut artriti öyküsü ya da varlığı dahil) kronik hiperüriseminin tedavisi için endikedir.

ADENURIC yetişkinlerde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

ADENURIC'in tavsiye edilen oral dozu, yemekle birlikte ya da ayrı olarak günde bir kez 80 mg'dır. 2-4 hafta sonra serum ürik asit düzeyi > 6 mg/dL (357 µmol/L) ise, günde bir kez 120 mg ADENURIC uygulanması düşünülebilir.

ADENURIC, serum ürik asit düzeyinin 2 hafta sonra yeniden test edilmesine izin vermeye yetecek kadar hızlı etki gösterir. Terapötik hedef, serum ürik asit düzeyini 6 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düşürmek ve burada tutmaktır.

Gut alevlenme profilaksisi için en az 6 ay profilaksi uygulanması tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

ADENURIC ağız yoluyla alınmalıdır ve yemekle birlikte ya da ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dak, bkz. bölüm 5.2) etkililik ve güvenlilik tam olarak değerlendirilmemiştir.

Hafif veya orta şiddette renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda (Child Pugh Sınıf C) febüksostatın etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır.

Hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda tavsiye edilen doz 80 mg'dır. Orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarla ilgili olarak sınırlı bilgi mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon:

ADENURIC'in 18 yaş altı çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

ADENURIC, etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir (ayrıca bkz. bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler bozukluklar

Daha önceden majör kardiyovasküler hastalıkları (örneğin, miyokard enfarktüsü, inme veya kararsız anjina) olan hastalarda, başka tedavi seçeneklerinin uygun olmadığı durumlar dışında, febüksostat ile tedaviden kaçınılmalıdır.

APEX ve FACT çalışmalarında araştırmacı tarafından rapor edilen kardiyovasküler APTC olaylarının (Anti-Trombosit Araştırmacıları İşbirliği'nden (APTC) alınan tanımlanmış sonlanım noktaları; kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü, fatal olmayan inme dahil) insidansı, febüksostat toplam grubunda allopurinol grubuna kıyasla sayısal olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (100 Hasta-Yıl başına sırasıyla 1,3 ve 0,3 olay); ancak bu durum CONFIRMS çalışmasında gözlenmemiştir (çalışmaların detaylı karakteristikleri için bkz. bölüm 5.1). Her üç çalışma birlikte değerlendirildiğinde (APEX, FACT ve CONFIRMS çalışmaları) araştırmacı tarafından rapor edilen kardiyovasküler APTC olaylarının insidansı 100 Hasta-Yıl başına sırasıyla 0,7 ve 0,6 olay olarak saptanmıştır. Uzun dönemli uzatma çalışmalarında, araştırmacı tarafından rapor edilen APTC olaylarının insidansı febüksostat ve allopurinol için 100 Hasta-Yıl başına sırasıyla 1,2 ve 0,6 olay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmamış ve febüksostat ile nedensellik ilişkisi tespit edilmemiştir. Bu hastalardaki tanımlanmış risk faktörleri; aterosklerotik hastalık ve/veya miyokard enfarktüsü ya da konjestif kalp yetmezliği ile ilgili tıbbi geçmişlerinin bulunmasıdır.

Ruhsatlandırma sonrası CARES çalışmasında (çalışmanın ayrıntılı özellikleri için bölüm 5.1'e bakınız) febüksostatta izlenen majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) oranı

allopurionol ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında benzer olduğu (HR 1,03; % 95 CI 0,87-1,23), ancak kardiyovasküler ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (hastaların % 4,3'üne karşı % 3,2; HR 1,34; % 95 CI 1,03-1,73).

Tıbbi ürüne alerji / aşırı duyarlılık

İlacın pazara verimesi sonrasında, yaşamı tehdit edici Stevens-Johnson Sendromu, Toksik epidermal nekroliz ve akut anafilaktik reaksiyon/şok dahil olmak üzere ciddi alerjik/aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili nadir olan raporlar toplanmıştır. Çoğu olguda, bu reaksiyonlar febüksostat ile tedavinin ilk ayında meydana gelmiştir. Bu hastaların hepsi değilse de bazıları, renal bozukluk ve/veya daha önce allopurinole aşırı duyarlılık yaşadıklarını belirtmiştir. Bazı olgularda, şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları, Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS) da dahil olmak üzere, ateş, hematolojik, renal ya da hepatik tutulumla ilişkili bulunmuştur.

Hastalar, belirti ve semptomlar konusunda uyarılmalı ve alerjik reaksiyonlar/aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8). Stevens-Johnson Sendromu dahil olmak üzere ciddi alerjik reaksiyonlar/aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana geldiği takdirde febüksostat tedavisi derhal durdurulmalıdır; çünkü ilacın erken kesilmesi daha iyi prognozla ilişkilidir. Stevens-Johnson Sendromu ve akut anafilaktik reaksiyon/şok dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar/aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişen hastalarda febüksostat tedavisi hiçbir zaman yeniden başlatılmamalıdır.

Akut gut atakları (gut alevlenmesi)

Febüksostat tedavisi, akut gut atağı tamamen geçmeden başlatılmamalıdır. Gut alevlenmeleri, tedavinin başlatılması sırasında, serum ürik asit düzeylerinin değişmesi ve bunun sonucunda doku depozitlerinden urat mobilizasyonunun gerçekleşmesi nedeniyle meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Febüksostat tedavisinin başlangıcında, bir NSAİİ ya da kolşisin ile en az 6 ay alevlenme profilaksisinin uygulanması tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Febüksostat tedavisi sırasında gut alevlenmesi olursa ilaç kesilmemelidir. Gut alevlenmesi hasta için uygun olduğu şekilde eşzamanlı olarak yönetilmelidir. Febüksostat ile sürekli tedavi gut alevlenmelerinin sıklığını ve şiddetini azaltır.

Ksantin depozisyonu

Ürat oluşum hızının büyük ölçüde artmış olduğu hastalarda (örn. malign hastalık ve tedavisi, Lesch-Nyhan sendromu) ksantin idrardaki mutlak konsantrasyonu nadir olgularda, idrar yolunda depozisyona olanak sağlamaya yetecek kadar artabilir. Febüksostat ile herhangi bir deneyim olmadığından, bu popülasyonlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Merkaptopurin/azatioprin

Febüksostat tarafından ksantin oksidazın inhibe edilmesi gibi şiddetli toksisite ile sonuçlanabilecek artan merkaptopürin/azatioprin plazma konsantrasyonlarına neden olabileceğinden, merkaptopürin/azatioprin ile birlikte tedavi edilen hastalarda febüksostat kullanımı önerilmez. İnsanlarda etkileşim çalışması yapılmamıştır. Kombinasyonun kullanılmasından kaçınılamıyorsa merkaptopürin ya da azatioprin dozajının azaltılması tavsiye edilmektedir. Sıçanlarda yapılan bir klinik öncesi çalışmadan elde edilen verilerin modellenmesi ve simülasyon analizine dayanarak; olası hematolojik etkilerden kaçınmak için merkaptopürin/azatioprin dozu, febüksostat ile birlikte kullanıldığında önceden reçetelenmiş dozun % 20'sine veya altına düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 5.3).

Hastalar yakından izlenmeli ve ardından merkaptopürin/azatioprin dozu terapötik yanıtın değerlendirilmesine ve olası toksik etkilerin başlangıcına dayanarak ayarlanmalıdır.

Organ transplant alıcıları

Organ transplant alıcılarında edinilen herhangi bir deneyim mevcut olmadığından, bu hastalarda febüksostat kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 5.1).

Teofilin

Febüksostat 80 mg ile teofilin 400 mg (tek doz) sağlıklı gönüllülere birlikte uygulandığında hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.5). Febüksostat 80 mg, eşzamanlı teofilin tedavisi uygulanan hastalarda, plazma teofilin düzeylerinin artma riski olmaksızın kullanılabilir. Febüksostat 120 mg için veri mevcut değildir.

Karaciğer bozuklukları

Birleşik faz 3 çalışmaları sırasında, febüksostat ile tedavi uygulanan hastalarda (%5,0) hafif karaciğer fonksiyon testi anormallikleri gözlenmiştir. Febüksostat tedavisi başlatılmadan önce ve bunun ardından klinik hükme dayanılarak periyodik şekilde karaciğer fonksiyon testi yapılması tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 5.1).

Tiroid bozuklukları

Uzun dönemli açık uçlu uzatma çalışmalarında, uzun dönem febüksostat tedavisi uygulanan hastalarda artmış TSH değerleri (>5,5 µIU/mL) gözlenmiştir (%5,5). Tiroid fonksiyonunun değişiklik gösterdiği hastalarda febüksostat kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Laktoz

Febüksostat tabletleri laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Merkaptopurin/azatioprin

Febüksostatın ksantin oksidaz (XO) inhibisyonu üzerindeki etki mekanizmasına dayanılarak, eşzamanlı kullanım tavsiye edilmemektedir. XO'nun febüksostat tarafından inhibisyonu, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının artarak toksisiteye yol açmasına neden olabilir (bkz. bölüm 4.4). Febüksostatın XO tarafından metabolize edilen ilaçlarla (teofilin hariç) ilaç etkileşimi çalışmaları insanlarda yapılmamıştır.

Sıçanlarda yapılan bir klinik öncesi çalışmadan elde edilen verilerin modellenmesi ve simülasyon analizi, febüksostat ile birlikte uygulanması durumunda merkaptopurin/azatioprin dozunun önceden reçetelenmiş dozun % 20'sine veya altına düşürülmesi gerektiğini gösterir (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 5.3).

Febüksostatın sitotoksik kemoterapi ile ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Febüksostatın sitotoksik tedavi sırasındaki güvenliliği ile ilgili veri mevcut değildir.

Rosiglitazon/CYP2C8 substratları

Febüksostatın *in vitro* olarak CYP2C8'in zayıf bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, 4 mg tek oral dozda rosiglitazon ile birlikte günlük 120 mg febüksostat uygulamasının rosiglitazon ve metaboliti N-desmetil rosiglitazonun farmakokinetiğini etkilememiştir; bu da, febüksostatın *in vivo* olarak bir CYP2C8 enzimi inhibitörü olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla, febüksostatın rosiglitazon ya da diğer

CYP2C8 substratları ile birlikte uygulanması durumunda, bu bileşikler için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Teofilin

XO inhibisyonunun diğer XO inhibitörlerinde rapor edildiği şekilde, dolaşımdaki teofilin düzeylerinde artışa neden olup olmadığını değerlendirmek için, sağlıklı gönüllülerde febüksostat ile bir etkileşim çalışması yapılmıştır. Çalışmanın bulguları, teofilin 400 mg tek doz uygulaması ile birlikte günlük febüksostat 80 mg uygulaması yapılmasının teofilinin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. Dolayısıyla, febüksostat 80 mg ve teofilinin eşzamanlı olarak verilmesi konusunda özel bir uyarı belirtilmemektedir. Febüksostat 120 mg için veri mevcut değildir.

Naproksen ve diğer glukuronidasyon inhibitörleri

Febüksostatın metabolizması, Uridin Glukuronozil Transferaz (UGT) enzimlerine bağımlıdır. NSAİİ'lar ve probenesid gibi glukuronidasyonu inhibe eden tıbbi ürünler, teorik olarak, febüksostatın eliminasyonunu etkileyebilir. Sağlıklı gönüllülerde febüksostat ile 250 mg naproksenin günde iki kez eşzamanlı kullanımı, febüksostat maruziyetinde artış ile ilişkilendirilmiştir (C_{maks} %28, AUC %41 ve $t_{1/2}$ %26). Klinik çalışmalarda, naproksenin ya da diğer NSAİİ'ların/Cox-2 inhibitörlerinin kullanılması advers olaylarda klinik olarak anlamlı bir artışla ilişkili olmamıştır.

Febüksostat, naproksen ile birlikte uygulanabilir ve febüksostat ya da naproksen için doz ayarlaması gerekmez.

Glukuronidasyon indükleyicileri

UGT enzimlerinin potent indükleyicileri, metabolizmada artışa ve febüksostat etkililiğinde azalmaya yol açabilir. Bu nedenle, potent bir glukuronidasyon indükleyicisi ile tedavinin başlatılmasından 1-2 hafta sonra serum ürik asit izlemi yapılması tavsiye edilmektedir. Bunun aksine, indükleyici ile uygulanan tedavinin kesilmesi, febüksostatın plazma düzeylerinin yükselmesine yol açabilir.

Kolşisin/indometasin/hidroklorotiazid/varfarin

Febüksostat, kolşisin ya da indometasin ile birlikte uygulanabilir ve febüksostat ya da birlikte uygulanan etkin madde için doz ayarlaması gerekmez.

Hidroklorotiazid ile birlikte uygulandığında febüksostat için doz ayarlaması gerekmez.

Febüksostat ile birlikte uygulandığında varfarin için doz ayarlaması gerekmez. Febüksostatın (80 mg ya da 120 mg, günde bir kez) varfarin ile birlikte uygulanması sağlıklı gönüllülerde varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir. INR ve Faktör VII aktivitesi de febüksostat ile birlikte uygulamadan etkilenmemiştir.

Desipramin/CYP2D6 substratları

Febüksostatın *in vitro* olarak CYP2D6'nın zayıf bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, günlük 120 mg ADENURIC, bir CYP2D6 substratı olan desipraminin AUC değerinde ortalama %22 artışa neden olmuştur; bu da febüksostatın *in vivo* olarak CYP2D6 enzimi üzerinde potansiyel zayıf inhibitör etkisinin olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, febüksostatın diğer CYP2D6 substratları ile birlikte uygulanması durumunda, bu bileşikler için herhangi bir doz ayarlaması gerektirmemektedir.

Antasitler

Magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit içeren bir antasidin eşzamanlı olarak alınmasının febuksostatın emilimini geciktirdiği (yaklaşık 1 saat) ve C_{maks} değerinde %32 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir; ancak AUC’de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Dolayısıyla, febuksostat antasit kullanımına dikkat edilmeksizin alınabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik sırasında insanlar için potansiyel risk ve ayrıca febuksostatın insan sütüne geçip geçmediği ve insan fertilesine olan etkileri bilinmediğinden, planlı bir hamilelikten önce daha uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Maruziyetin gerçekleştiği çok sınırlı sayıda gebede elde edilen veri, febuksostatın gebelik ya da fetüsün/yenidoğanın sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkiye işaret etmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/fetal gelişim ya da doğum açısından doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Febuksostat gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Febuksostatın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar febuksostatın anne sütüne geçtiğini ve emzirilen yavruların gelişiminde bozulma olduğunu göstermiştir. Emzirilen bebek açısından risk ihmal edilemez. Febuksostat emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda, 48 mg/kg/gün’e kadar dozlarda yapılan üreme çalışmalarında fertilite üzerinde doza bağımlı herhangi bir advers etki görülmemiştir (bkz. bölüm 5.3). ADENURIC’in insan fertilesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Febuksostat kullanımında uykululuk hali, sersemlik hissi, parestezi ve bulanık görme rapor edilmiştir. Hastalar, ADENURIC’in performans üzerinde ters bir etkisinin olmadığından makul bir şekilde emin oluncaya kadar, araç ve makine kullanmadan ya da tehlikeli faaliyetlere katılmadan önce dikkatli olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda (en azından 10 mg ila 300 mg doz kullanımı ile tedavi uygulanan 4072 gönüllü) ve ürünün pazara verilmesi sonrasında en sık rapor edilen advers reaksiyonlar, gut alevlenmeleri, karaciğer fonksiyonu anormallikleri, diyare, bulantı, baş ağrısı, döküntü ve ödemdir. Bu advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif ya da orta şiddette olmuştur. Pazarlama sonrası deneyimde, febuksostata karşı nadiren görülen ve bazıları sistemik semptomlarla ilişkili olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, ve nadiren görülen ani kardiyak ölüm olayları meydana gelmiştir.

Tedaviyle ilgili en azından olası ilişkili olduğu düşünölen advers olaylar vöcut sistemi, organ sınıfı ve mutlak frekans yoluyla aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklıklar çalışmalara ve gut hastalarında pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır.

Her bir sıklık gruplaması içerisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiye sıralaması ile sunulmuştur.

Kombine faz 3, uzun dönemli uzatma çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde gözlenen advers reaksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Pansitopeni, trombositopeni, agranülositoz*

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon*, ilaca aşırı duyarlılık*

Endokrin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kan tiroid stimölan hormon (TSH) düzeylerinde yükselme

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın***: Gut alevlenmeleri

Yaygın olmayan: Diabetes mellitus, hiperlipidemi, iştah azalması, vöcut ağırlığı artışı

Seyrek: Vöcut ağırlığı azalması, iştah artışı, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Libidoda azalma, insomnia

Seyrek: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik hissi, parestezi, hemiparezi, somnolans, tat alma duyusunda değişiklik, hipoestezi, hiposmi

Göz hastalıkları:

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, palpasyonlar, anormal EKG

Seyrek: Ani kardiyak ölüm*

Vasköler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, kızarma, sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediasten hastalıkları:

Yaygın olmayan: Dispne, bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare**, bulantı

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, abdominal distansiyon, gastroözofageal reflü hastalığı, kusma, ağız kuruluğu, dispepsi, konstipasyon, sık dışkılama, flatulans, gastrointestinal rahatsızlık

Seyrek: Pankreatit, ağız ülserasyonu

Hepato-biliyer hastalıklar:

Yaygın: Karaciğer fonksiyon anormallikleri**

Yaygın olmayan: Kolelitiazis

Seyrek: Hepatit, sarılık*, karaciğer hasarı*

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü (daha az sıklıkta rapor edilen çeşitli döküntü tipleri dahil; aşağıdaki kısma bakınız)

Yaygın olmayan: Dermatit, ürtiker, pruritus, deride renk değişikliği, deri lezyonu, peteşi, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz*, Stevens-Johnson Sendromu*, anjiyoödem*, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu*, yaygın döküntü (ciddi)*, eritem, ekfoliyatif döküntü, folliküler döküntü, veziküler döküntü, püstüler döküntü, pruritik döküntü *, eritematöz döküntü, morbilliform döküntü, alopesi, hiperhidrozis

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Artralji, artrit, miyalji, muskuloskeletal ağrı, kas güçsüzlüğü, kas spazmı, kas sertliği, bursit

Seyrek: Rabdomiyoliz*, eklem sertliği, muskuloskeletal sertlik

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik, nefrolitiazis, hematüri, pollaküri, proteinüri

Seyrek: Tubulointerstiyel nefrit*, ani idrar sıkışması

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Ödem

Yaygın olmayan: Yorgunluk, göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık

Seyrek: Susama

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kan amilaz düzeylerinde yükselme, trombosit sayısında azalma, lökositte azalma, lenfosit sayısında azalma, kan kreatin düzeylerinde yükselme, hemoglobinde azalma, kan üre düzeylerinde yükselme, kan trigliserit düzeylerinde yükselme, kan kolesterol düzeylerinde yükselme, hematokritte azalma, kan laktat dehidrojenaz düzeylerinde yükselme, kan potasyum düzeylerinde yükselme

Seyrek: Kan glukozunda artış, aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, eritrosit sayısında azalma, kan alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme, kan kreatin fosfokinaz artışı*

* Pazarlama sonrası deneyimden alınan advers reaksiyonlar

** Kombine olarak Faz 3 çalışmalarda tedavi sırasında ortaya çıkan ya da kötüleşen enfektif olmayan diyare ve anormal karaciğer fonksiyon testleri, eşzamanlı olarak kolşisin ile tedavi uygulanan hastalarda daha sık görülmüştür.

*** Tek Faz 3 randomize kontrollü çalışmalarda gut alevlenmelerinin insidansları için bkz. bölüm 5.1.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Pazarlama sonrası deneyimde, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve anafilaktik reaksiyon/şok dahil üzere febüksostata ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren görülmüştür. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, kabarcıklarla ya da mukozal lezyonlarla ve göz iritasyonu ile ilişkili progresif deri döküntüleri ile karakterizedir. Febüksostata aşırı duyarlılık reaksiyonları, şu semptomlarla ilişkili olabilmektedir: infiltrate makülopapüler erüpsiyonla karakterize deri reaksiyonları, yaygın ya da eksfoliyatif döküntüler, ama aynı zamanda deri lezyonları, fasiyal ödem, ateş, trombositopeni ve eozinofili gibi hematolojik anormallikler ve tek ya da çoklu organ tutulumu [karaciğer ve böbrek (tubulointerstitial nefrit dahil)] (bkz. bölüm 4.4).

Tedavinin başlatılmasından hemen sonra ve ilk aylar sırasında gut alevlenmeleri sıklıkla gözlenmiştir. İlk birkaç ayın ardından, gut alevlenmelerinin sıklığı zamana bağımlı olarak azalmaktadır. Gut alevlenmesi profilaksisi tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:08003140008; Faks:03122183599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda hastalara semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gut hastalığına karşı kullanılan ilaçlar, ürik asit üretimini inhibe eden preparatlar

ATC kodu: M04AA03

Etki mekanizması

Ürik asit, insanlarda purin metabolizmasının son ürünüdür ve hipoksantin → ksantin → ürik asit kaskadında üretilmektedir. Yukarıda belirtilen transformasyonlardaki her iki adım da, ksantin oksidaz (XO) tarafından katalizlenmektedir. Febüksostat, terapötik etkisini (serum ürik asit düzeyinin düşürülmesi) XO'yu selektif olarak inhibe etme yoluyla sağlayan bir 2-ariltiazol türevidir. Febüksostat, XO'nun potent, non-purin selektif bir inhibitörüdür (NP-SIXO) ve *in vitro* inhibisyon Ki değeri 1 nanomoldan küçüktür. Febüksostatın, XO'nun hem oksitlenmiş, hem de indirgenmiş formlarını potent olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Febüksostat, terapötik konsantrasyonlarda, purin ya da pirimidin metabolizmasına katılan diğer enzimleri (guanin deaminaz, hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz, orotat

fosforibosiltransferaz, orotidin monofosfat dekarboksilaz ya da purin nükleosid fosforilaz) inhibe etmez.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ADENURIC'in etkililiği, hiperürisemisi ve gut hastalığı olan 4101 hastada yürütülen üç adet Faz 3 pivotal çalışmada (iki pivotal APEX ve FACT çalışması ve ek CONFIRMS çalışması (aşağıda tanımlanmıştır)) gösterilmiştir. Her bir faz 3 pivotal çalışmada, ADENURIC'in, serum ürik asit düzeylerini düşürme ve bu düzeylerde tutma yetisinin allopurinole kıyasla üstün olduğu gösterilmiştir. APEX ve FACT çalışmalarında birincil etkililik sonlanım noktası, son 3 aylık serum ürik asit düzeyleri < 6,0 mg/dL (357 µmol/L) olan hastaların oranıdır. Bulguların ADENURIC için ruhsatının ilk kez verilmesinden sonra elde edildiği ek faz 3 CONFIRMS çalışmasında birincil etkililik son noktası, son vizitte serum urat düzeyleri < 6,0 mg/dL olan hastaların oranıdır. Bu çalışmalara, organ transplant alıcısı olan hiçbir hasta dahil edilmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

APEX Çalışması: Febuksostatın Allopurinol ve Plasebo Kontrollü Etkililik Çalışması (APEX), Faz 3, randomize, çift kör, çok merkezli, 28 haftalık bir çalışmadır. 1072 hasta randomize edilmiştir: plasebo (n=134), günlük olarak ADENURIC 80 mg (n=267), ADENURIC 120 mg (n=269), ADENURIC 240 mg (n=134) ya da allopurinol (başlangıçtaki serum kreatinin düzeyi ≤1,5 mg/dL olan hastalar için günde 300 mg [n=258] veya başlangıçtaki serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL ve ≤2,0 mg/dL olan hastalar için günde 100 mg [n=10]). Güvenlilik değerlendirme dozu olarak, 240 mg febüksostat (tavsiye edilen en yüksek dozun 2 katı) kullanılmıştır.

APEX çalışmasında, serum ürik asit (sUA) düzeylerinin 6 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düşürülmesi açısından, hem günlük ADENURIC 80 mg, hem de günlük ADENURIC 120 mg tedavi kollarında, konvansiyonel olarak kullanılan allopurinol dozları olan 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) tedavi koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı üstünlük gösterilmiştir (bkz. Tablo 2 ve Şekil 1).

FACT Çalışması: Febuksostat Allopurinol Kontrollü Çalışması (FACT), Faz 3, randomize, çift kör, çok merkezli, 52 haftalık bir çalışmadır. 760 hasta randomize edilmiştir: günlük olarak ADENURIC 80 mg (n=256), ADENURIC 120 mg (n=251), ya da allopurinol 300 mg (n=253).

FACT çalışmasında, sUA düzeylerinin 6 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düşürülmesi ve bu düzeylerde tutulması açısından, hem ADENURIC 80 mg, hem de ADENURIC 120 mg tedavi kollarında, konvansiyonel olarak kullanılan allopurinol dozu olan 300 mg tedavi koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı üstünlük gösterilmiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir:

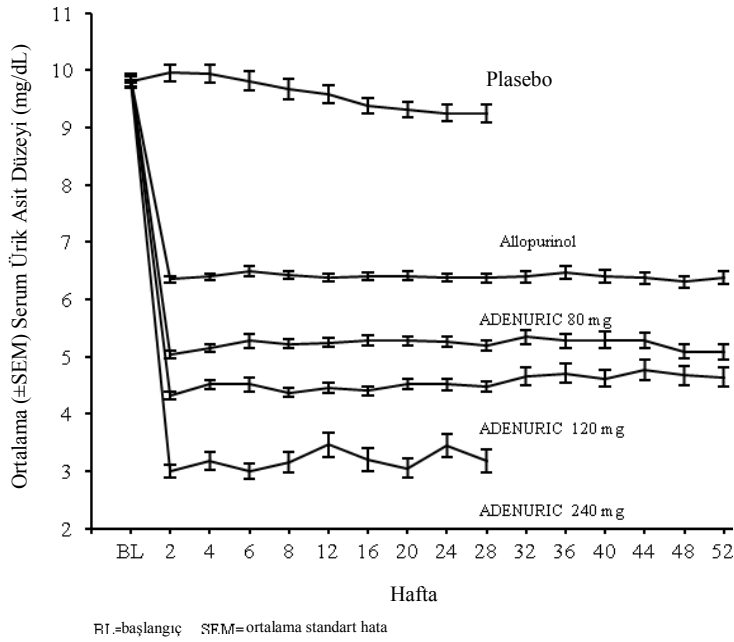
Tablo 1
Son Üç Aylık Vizitlerde Serum Ürik Asit Düzeyleri <6,0 mg/dL (357 µmol/L) Olan Hastaların Oranı

| Çalışma | ADENURIC 80 mg QD | ADENURIC 120 mg QD | Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹ |
|-----------------|-------------------|--------------------|--|
| APEX (28 hafta) | %48* (n=262) | %65*,# (n=269) | %22 (n=268) |

| | | | |
|--|-----------------|-------------------|----------------|
| FACT (52 hafta) | %53* (n=255) | %62* (n=250) | %21 (n=251) |
| Birleşik Bulgular | %51* (n=517) | %63*,# (n=519) | %22 (n=519) |
| ¹ 100 mg QD (n=10: serum kreatinin düzeyi >1,5 ve ≤2,0 mg/dL olan hastalar) ya da 300 mg QD (n=509) alan gönüllülerde elde edilen bulgular analizler için birleştirilmiştir. * allopurinole karşı p < 0,001, # 80 mg'a karşı p < 0,001 QD: Günlük doz | | | |

ADENURIC'in serum ürik asit düzeylerini düşürme yetisi hızlı ve kalıcı olarak gerçekleşmiştir. Serum ürik asit düzeyinin 6,0 mg/dL'nin (357 µmol/L) altına düştüğü 2. hafta yapılan vizitte fark edilmiş ve bu düzeyler tedavi boyunca korunmuştur. İki pivotal Faz 3 çalışmada her bir tedavi grubu için zamana karşı ortalama serum ürik asit düzeyleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1 Kombine Olarak Pivotal Faz 3 Çalışmalarındaki Ortalama Serum Ürik Asit Düzeyleri



Not: 509 hasta günlük allopurinol 300 mg almış; serum kreatinin düzeyi >1,5 ve < 2,0 mg/dL olan 10 hasta günlük 100 mg almıştır (APEX çalışmasındaki 268 hastanın 10'u). Febuksostatın tavsiye edilen en yüksek dozun iki katı dozundaki güvenilirliğini değerlendirmek için 240 mg febüksostat kullanılmıştır.

CONFIRMS Çalışması: CONFIRMS çalışması, gut hastalığı ve hiperürisemisi olan hastalarda febüksostat 40 mg ve 80 mg'ın güvenilirliğini ve etkililiğini allopurinol 300 mg ya da 200 mg ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmek için yapılan Faz 3, randomize, kontrollü, 26 haftalık bir çalışmadır. 2269 hasta randomize edilmiştir: Günlük olarak ADENURIC 40 mg (n=757), ADENURIC 80 mg (n=756), ya da allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Hastaların en az %65'inde hafif-orta şiddette renal bozukluk bulunduğu bildirilmiştir (kreatinin klerensi 30-89 mL/dak). 26 haftalık periyot boyunca gut alevlenmelerine karşı profilaksi uygulaması zorunlu tutulmuştur.

Son vizitte serum ürat düzeyleri < 6,0 mg/dL (357 µmol/L) olan hastaların oranı 40 mg febüksostat için %45, febüksostat 80 mg için %67 ve allopurinol 300/200 mg için %42 olarak bulunmuştur.

Renal bozukluğu olan hasta alt grubunda birincil sonlanım noktası

APEX Çalışmasında, renal bozukluğu olan (yani başlangıçtaki serum kreatinin düzeyi > 1,5 mg/dL ve ≤2,0 mg/dL) 40 hastada etkililik değerlendirmesi yapılmıştır. Renal bozukluğu olan ve allopurinole randomize edilen gönüllüler için doz üst limiti günlük 100 mg olarak belirlenmiştir. ADENURIC, birincil etkililik sonlanım noktasına hastaların %44'ünde (günlük 80 mg), %45'inde (günlük 120 mg) ve %60'ında (günlük 240 mg) ulaşmış, günlük allopurinol 100 mg ve plasebo gruplarında ise bu oranlar %0 olmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde, renal fonksiyondan bağımsız olarak, serum ürik asit konsantrasyonundaki yüzde azalma açısından klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (renal fonksiyonu normal olan grupta %58 ve şiddetli renal disfonksiyonu olan grupta %55).

CONFIRMS çalışmasında, gut hastalığı ve renal bozukluğu olan hastalarda bir analiz prospektif olarak tanımlanmıştır ve febüksostatın gut hastalığı ve hafif veya orta şiddette renal bozukluğu olan hastalarda (çalışmadaki hastaların %65'i) serum ürat düzeylerini < 6 mg/dL'ye düşürme açısından allopurinol 300 mg/200 mg'a kıyasla anlamlı derecede daha etkili olduğunu göstermiştir.

sUA ≥ 10 mg/dL olan hasta alt grubunda birincil sonlanım noktası

Hastaların yaklaşık %40'ının (APEX ve FACT çalışmaları için kombine olarak) başlangıçtaki sUA değeri ≥ 10 mg/dL olarak bulunmuştur. Bu alt grupta ADENURIC, birincil sonlanım noktasına (son 3 vizitte sUA < 6,0 mg/dL), hastaların %41'inde (günlük 80 mg), %48'inde (günlük 120 mg) ve %66'sında (günlük 240 mg) ulaşmıştır; allopurinol 300 mg/100 mg ve plasebo gruplarında ise bu oranlar sırasıyla %9 ve %0 olarak bulunmuştur.

CONFIRMS çalışmasında, başlangıçtaki serum ürat düzeyi ≥ 10 mg/dL olan ve birincil sonlanım noktasına (son vizitte sUA < 6,0 mg/dL) ulaşan hastaların oranı, günlük febüksostat 40 mg uygulananlarda %27 (66/249), günlük febüksostat 80 mg uygulananlarda %49 (125/254) ve günlük allopurinol 300 mg/200 mg uygulananlarda %31 (72/230) olmuştur.

Klinik Sonuçlar: gut alevlenmesi için tedaviye ihtiyaç duyan hastaların oranı

APEX çalışması: 8 haftalık profilaksi periyodu sırasında, febüksostat 120 mg tedavi grubunda gut alevlenmesi için tedaviye ihtiyaç duyan gönüllülerin oranı (%36), febüksostat 80 mg, allopurinol 300 mg ve plasebo grubundakilerden (sırasıyla %28, %23 ve %20) daha büyük olmuştur. Alevlenmeler profilaksi periyodunu takiben artmış ve zamanla kademeli olarak azalmıştır. Hafta 8 ila Hafta 28 arasında gut alevlenmeleri için gönüllülerin %46 ila %55'i tedavi almıştır. Çalışmanın son 4 haftası sırasında (Hafta 24-28) gönüllülerin %15'inde (febüksostat 80, 120 mg), %14'ünde (allopurinol 300 mg) ve %20'sinde (plasebo) gut alevlenmeleri gözlenmiştir.

FACT çalışması: 8 haftalık profilaksi periyodu sırasında, febüksostat 120 mg tedavi grubunda gut alevlenmesi için tedaviye ihtiyaç duyan gönüllülerin oranı (%36), febüksostat 80 mg ve allopurinol 300 mg grubundakilerden (sırasıyla %22 ve %21) daha büyük olmuştur. 8 haftalık profilaksi periyodundan sonra alevlenmelerin insidansları artmış ve zamanla kademeli olarak azalmıştır (Hafta 8-52 arasında gönüllülerin %64'ünde ve %70'inde gut alevlenmeleri için

tedavi gerekmiştir). Çalışmanın son 4 haftası sırasında (Hafta 49-52) gönüllülerin %6-8'inde (febüksostat 80, 120 mg) ve %11'inde (allopurinol 300 mg) gut alevlenmeleri gözlenmiştir.

Gut alevlenmeleri için tedaviye ihtiyaç duyan gönüllülerin oranı (APEX ve FACT Çalışması), tedavi periyodunun son 32 haftası sırasında (Hafta 20- 24 ila Hafta 49 - 52 aralıkları) ortalama başlangıç sonrası serum ürat düzeyinin <6,0 mg/dL, <5,0 mg/dL ya da <4,0 mg/dL'ye ulaştığı gruplarda, ortalama başlangıç sonrası serum ürat düzeyinin \geq 6,0 mg/dL olduğu gruplara kıyasla sayısal olarak daha küçük olmuştur.

CONFIRMS çalışması sırasında, gut alevlenmeleri için tedaviye ihtiyaç duyan hastaların yüzdesi (Gün 1 ila Ay 6), febüksostat 80 mg ve allopurinol grupları için sırasıyla %31 ve %25 olarak bulunmuştur. Gut alevlenmeleri için tedaviye ihtiyaç duyan hastaların oranı açısından, febüksostat 80 mg grubu ile 40 mg grubu arasında farklılık gözlenmemiştir.

Uzun dönemli, açık etiketli uzatma çalışmaları

EXCEL Çalışması (C02-021): Excel çalışması, pivotal Faz 3 çalışmaları (APEX ya da FACT) tamamlayan hastalarda yapılan üç yıllık, Faz 3, açık etiketli, çok merkezli, randomize, allopurinol kontrollü bir güvenlilik uzatma çalışmasıdır. Çalışmaya toplam 1086 hasta kaydedilmiştir: günlük olarak ADENURIC 80 mg (n=649), günlük Adenuric 120 mg (n=292) ve günlük allopurinol 300/100 mg (n=145). Hastaların yaklaşık %69'unda, nihai stabil tedaviye ulaşmak için herhangi bir tedavi değişikliği gerekmemiştir. 3 ardışık sUA düzeyi >6,0 mg/dL olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Serum ürat düzeyleri zaman içerisinde korunmuştur (yani başlangıçta febüksostat 80 mg ve 120 mg ile tedavi edilmekte olan hastaların sırasıyla %91 ve %93'ünde Ay 36'da sUA düzeyleri <6 mg/dL olarak bulunmuştur).

Üç yıllık verilerde gut alevlenmelerinin insidansında azalma görülmüştür; Ay 16-24'te ve Ay 30-36'da hastaların %4'ten azı alevlenme için tedaviye ihtiyaç duymuştur (yani hastaların %96'dan fazlası alevlenme için tedaviye ihtiyaç duymamıştır).

Günlük Febüksostat 80 ya da 120 mg ile nihai stabil tedavi uygulanan hastaların sırasıyla %46'sında ve %38'inde, başlangıçtan son vizite kadar primer palpabl tofus tamamen ortadan kalkmıştır.

FOCUS Çalışması (TMX-01-005), çalışma TMX-00-004'te 4 haftalık, çift kör, febüksostat doz uygulamasını tamamlamış olan hastalarda yapılan 5 yıllık, Faz 2, açık etiketli, çok merkezli bir güvenlilik uzatma çalışmasıdır. Çalışmaya 116 hasta kaydedilmiş ve başlangıçta günlük febüksostat 80 mg almıştır. Hastaların %62'sinde sUA <6 mg/dL düzeylerinin korunması için doz ayarlaması gerekli olmamış, %38'inde ise nihai stabil doza ulaşmak için doz ayarlaması gerekmiştir.

Son vizitte serum ürat düzeyleri <6,0 mg/dL (357 μ mol/L) olan hastaların oranı, her bir febüksostat dozunda %80'den büyük olmuştur (%81-100).

Faz 3 klinik çalışmalar sırasında, febüksostat ile tedavi uygulanan hastalarda (%5,0) hafif karaciğer fonksiyon testi anormallikleri gözlenmiştir. Bu oranlar, allopurinol tedavisi sırasında rapor edilen oranlara (%4,2) benzerdir (bkz. bölüm 4.4). Uzun dönemli açık etiketli uzatma çalışmalarında, uzun dönemli febüksostat tedavisi almakta olan hastalarda (%5,5) ve allopurinol tedavisi almakta olan hastalarda (%5,8) artmış TSH değerleri (>5,5 μ IU/mL) gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası uzun dönem çalışmalar

CARES Çalışması, gut hastalığı olan ve miyokardiyal enfarktüs, kararsız anjina için hastaneye yatış, koroner veya serebral revaskülarizasyon prosedürü, inme, hastaneye yatırılmış geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalık, ya da mikrovasküler veya makrovasküler hastalık kanıtı bulunan şeker hastalığı dahil majör kardiyovasküler hastalığı geçmişi olan hastalarda febüksostat ve allopurinol ile kardiyovasküler sonuçları karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift-kör, eşdeğerlik çalışmasıdır. 6 mg/dL'den az sUA seviyesine ulaşmak için; febüksostat dozu 40 mg'dan 80 mg'a kadar titre edilmiştir (böbrek fonksiyonuna bakılmaksızın) ve allopurinol dozu normal böbrek fonksiyonuna sahip ve hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda 100 mg'lık artışlarla 300'den 600 mg'a, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 200 mg'dan 400 mg'a titre edilmiştir.

CARES'teki birincil sonlanım noktası; ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs, ölümcül olmayan inme, kardiyovasküler ölüm ve kararsız anjina nedeniyle acil koroner revaskülarizasyonun bir bileşimi olan Majör Advers Kardiyovasküler Olayın (MACE) ilk meydana geldiği zamandır.

Sonlanım noktaları (birincil ve ikincil), randomize seçilmiş ve en az bir doz çift-kör çalışma ilacı almış gönüllülerin dahil olduğu tedavi amaçlı (ITT) analizlere göre incelenmiştir.

Tüm hastaların %56,6'sı erken dönemde deneme tedavisini bırakmıştır ve hastaların %45'i tüm deneme ziyaretlerini tamamlamamıştır.

Toplamda 6190 hasta ortalama 32 ay boyunca izlenmiştir ve ortalama maruz kalma süresi febüksostat grubundaki (n 3098) hastalar için 728 gün, allopurinol grubundaki (n 3092) 719 gündür.

Birincil MACE sonlanım noktası, febüksostat ve allopurinol tedavi gruplarında benzer oranlarda meydana gelmiştir (sırasıyla hastaların %10,8'i ve %10,4'ü; tehlike oranı [HR] 1,03; iki taraflı tekrarlanan % 95 güven aralığı [CI] 0,87-1,23).

MACE'in tek tek bileşenlerinin analizinde, febüksostat ile kardiyovasküler ölümlerin allopurinolden daha yüksek olduğu görülmüştür (hastaların %4,3'üne karşı %3,2; HR 1,34; %95 CI 1,03-1,73). Diğer MACE olaylarının oranları febüksostat ve allopurinol gruplarında benzerdir, örneğin ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs (hastaların % 3,6'sına karşı % 3,8'i; HR 0,93; % 95 CI 0,72-1,21), ölümcül olmayan inme (% 2,3'e karşılık 2,3); HR 1,01; % 95 CI 0,73-1,41) ve kararsız anjina nedeniyle acil revaskülarizasyon (hastaların % 1,6'sı %1,8'i; HR 0,86; % 95 CI 0,59-1,26). Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, esas olarak o gruptaki daha yüksek kardiyovasküler ölüm oranları nedeniyle, febüksostatta da allopurinol ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (% 7,8'e karşılık % 6,4; HR 1,22; % 95 CI 1,01-1,47) (bkz. bölüm 4.4).

Kalp yetmezliği için hastaneye yatış, iskemiyle ilişkili olmayan aritmiler için hastane başvuruları, venöz tromboembolik olaylar ve geçici iskemik ataklar için hastaneye yatış oranları febüksostat ve allopurinol için benzerdir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Sağlıklı gönüllülerde, febüksostatın maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve plazma-konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan (AUC) değeri, tek ve çoklu dozlar olarak 10 mg ila

120 mg uygulanmasını takiben dozla orantılı olarak artmıştır. 120 mg ile 300 mg arasındaki dozlarda, febüksostat için AUC değerlerinde dozla orantılı artıştan daha yüksek bir artış gözlenmiştir. 10 mg ile 240 mg arası dozlar 24 saatte bir uygulandığında kayda değer bir birikme olmamıştır. Febüksostatın görünür ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5 ile 8 saattir.

Hiperürisemisi ve gut hastalığı olan ve günlük ADENURIC 40-240 mg ile tedavi uygulanan 211 hastada popülasyon farmakokinetiği/farmakodinamiği analizleri yapılmıştır. Genel olarak, febüksostatın bu analizlerle tahmin edilen farmakokinetik parametreleri, sağlıklı gönüllülerde elde edilenlerle uyumludur; bu da, sağlıklı gönüllülerin gut hastalığı olan hasta popülasyonundaki farmakokinetik/farmakodinamik değerlendirmeleri için temsil edici nitelikte olduğunu göstermektedir.

Emilim

Febüksostat, hızla (t_{maks} 1,0-1,5 saat) ve iyi emilir (en az %84). Tek ya da çoklu olarak oral yolla günde bir kez 80 ve 120 mg dozlardan sonra, C_{maks} sırasıyla yaklaşık 2,8-3,2 µg/mL ve 5,0-5,3 µg/mL olarak bulunmuştur. Febüksostat tablet formülasyonunun mutlak biyoyararlanımı araştırılmamıştır.

Günde bir kez çoklu oral 80 mg dozları ya da tek bir 120 mg dozu (yağ oranı yüksek bir öğünle birlikte) takiben, C_{maks} değerinde sırasıyla %49 ve %38 azalma ve AUC değerinde %18 ve %16 azalma gözlenmiştir. Ancak, test edildiği durumlarda, serum ürik asit konsantrasyonundaki yüzde azalmada klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır (80 mg çoklu doz). Dolayısıyla, ADENURIC yemekle birlikte ya da ayrı olarak alınabilir.

Dağılım

Febüksostatın oral yolla uygulanan 10-300 mg dozlardan sonraki görünür kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}/F), 29 ile 75 L aralığında yer almaktadır. Febüksostatın plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %99,2'dir (esas olarak albümine) ve 80 ile 120 mg dozlarda ulaşılan konsantrasyon aralığı boyunca sabittir. Aktif metabolitlerin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %82 ile %91 aralığında yer almaktadır.

Biyotransformasyon

Febüksostat, üridin difosfat glukuronosiltransferaz (UDPGT) enzim sistemi aracılığıyla konjugasyon yoluyla ve sitokrom P450 (CYP) sistemi aracılığıyla oksidasyon yoluyla yaygın olarak metabolize edilir. Farmakolojik olarak aktif dört hidroksil metaboliti tanımlanmıştır; bunların üçü insan plazmasında meydana gelmektedir. İnsan karaciğeri mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* çalışmalar, bu oksidatif metabolitlerin esas olarak CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ya da CYP2C9 tarafından, febüksostat glukronidin ise esas olarak UGT 1A1, 1A8 ve 1A9 tarafından oluşturulduğunu göstermiştir.

Eliminasyon

Febüksostat, hem hepatik, hem de renal yollarla elimine edilir. Oral yolla uygulanan 80 mg ^{14}C -işaretli febüksostat dozunu takiben, dozun yaklaşık %49'u, değişmemiş febüksostat olarak (%3), etkin maddenin açıl glukuronidi olarak (%30), bilinen oksidatif metabolitleri ve bunların konjugatları olarak (%13) ve diğer bilinmeyen metabolitler olarak (%3) idrarda geri kazanılmıştır. İdrarla atılma ek olarak, dozun yaklaşık %45'i, değişmemiş febüksostat olarak (%12), etkin maddenin açıl glukuronidi olarak (%1), bilinen oksidatif metabolitleri ve bunların konjugatları olarak (%25) ve diğer bilinmeyen metabolitler olarak (%7) dışkıda geri kazanılmıştır.

Renal bozukluk

Hafif, orta ya da şiddetli renal bozukluğu olan hastalara çoklu dozlar olarak 80 mg ADENURIC uygulanmasını takiben febüksostatın C_{maks} değeri, renal fonksiyonu normal olan gönüllülere göre değişmemiştir. Febüksostatın ortalama toplam AUC değeri, şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan grupta, renal fonksiyonu normal olan gruptaki değer (7,5 µg·saat/mL) yaklaşık 1,8 katına çıkmıştır (13,2 µg·saat/mL). Aktif metabolitlerin C_{maks} ve AUC değerleri sırasıyla 2 ve 4 kata kadar artmıştır. Bununla birlikte, hafif veya orta şiddette renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hepatik bozukluk

Hafif (Child-Pugh Sınıf A) ya da orta şiddette (Child-Pugh Sınıf B) hepatik bozukluğu olan hastalarda, çoklu dozlar olarak 80 mg ADENURIC uygulanmasını takiben febüksostatın ve metabolitlerinin C_{maks} ve AUC değerleri hepatik fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla anlamlı derecede değişmemiştir. Şiddetli hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıf C) hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Yaş

Yaşlılarda, çoklu oral dozlar olarak ADENURIC uygulamasını takiben febüksostatın ya da metabolitlerinin AUC değerlerinde, daha genç sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.

Cinsiyet

Çoklu oral dozlar olarak ADENURIC uygulamasını takiben C_{maks} ve AUC değerleri kadınlarda erkeklerdekinden sırasıyla %24 ve %12 daha yüksek bulunmuştur. Ancak, ağırlığa göre düzeltilmiş C_{maks} ve AUC değerleri cinsiyetler arasında benzer bulunmuştur. Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, genellikle insanlardaki maksimum maruziyeti aşan maruziyetlerde gözlenmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir klinik öncesi çalışmadan elde edilen verilerin modellenmesi ve simülasyon analizi, febüksostat ile birlikte uygulanması durumunda merkaptopurin/azatioprin dozunun önceden reçetelenmiş dozun % 20'sine veya altına düşürülmesi gerektiğini gösterir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5).

Karsinojenez, mutajenez, fertilité bozulması

Erkek sıçanlarda, mesane tümörlerinde (tranzisyonel hücreli papillom ve karsinom) istatistiksel olarak anlamlı artış, yalnızca yüksek doz grubunda, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 11 katında, ksantin kalkülleriyle ilişkili olarak saptanmıştır. Erkek ya da dişi farelerde ya da sıçanlarda başka hiçbir tümör tipinde anlamlı bir artış olmamıştır. Bu bulguların, türe özgü purin metabolizmasının ve idrar bileşiminin bir sonucu olduğu ve klinik kullanımla ilgili olmadığı düşünülmektedir.

Genotoksisite ile ilgili olarak yapılan testlerde, febüksostat için herhangi bir genotoksik etki saptanmamıştır.

48 mg/kg/gün'e kadar oral dozlardaki febüksostatın erkek ve dişi sıçanlarda fertilité ve üreme performansı üzerinde herhangi bir etki göstermediği saptanmıştır.

Febüksostatın kaynaklanan fertilité bozulmasına, teratojenik etkilere ya da fetüs üzerinde zararlara dair hiçbir kanıt saptanmamıştır. Sıçanlarda, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 4,3

katında, süten kesme indeksinde düşüşün ve yavrularda gelişim geriliğinin eşlik ettiği yüksek doz maternal toksisitesi saptanmıştır. Gebe sığanlarda insanlardaki maruziyetin yaklaşık 4,3 katında ve gebe tavşanlarda insanlardaki maruziyetin yaklaşık 13 katında yapılan teratoloji çalışmaları, herhangi bir teratojenik etkiyi ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Magnezyum stearat

Hidroksipropil selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Silika, kolloidal hidrat

Tablet kaplaması

Aşağıdakileri içeren Opadry II, Sarı, 85F42129:

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 3350

Talk

Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 tablet içeren şeffaf (Aclar/PVC/Alüminyum) blister.

ADENURIC 80 mg, 28 film kaplı tablet içeren ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UFSA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building (MOB)
Kat: 7-8 34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: 0 212 467 11 11
Fax.: 0 212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

2016/639

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ