

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ADENURIC 80
80 mg, film tableta
febuksostat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka film tableta sadrži 80 mg febuksostata.
Ekscipijensi sa poznatim učinkom: Svaka tableta sadrži 76,50 mg laktoze (kao laktoza monohidrat).

Za punu listu ekscipijensa vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Blijedo žute do žute film tablete, u obliku kapsula sa ugraviranim „80“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hronične hiperurikemije u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući i istorijat odnosno prisustvo tofa odnosno uratnog artritisa).

ADENURIC je namjenjen za liječenje odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena oralna doza ADENURICA je 80 mg jednom dnevno neovisno o hrani. Ako je nakon 2-4 sedmice nivo mokraćne kiseline u serumu > 6 mg/dl (357 µmol/l), može se razmotriti uzimanje ADENURICA 120 mg jednom dnevno.

ADENURIC djeluje dovoljno brzo da omogući ponovno testiranje nivoa mokraćne kiseline u serumu nakon 2 sedmice. Cilj terapije je da se smanji i održi nivo mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 µmol/l).

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

Starije osobe

Nije potrebno vršiti prilagođavanje doze za starije pacijente (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30mL/min, vidjeti dio 5.2) nije u potpunosti procjenjena efikasnost i sigurnost.

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

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije proučavana efikasnost i sigurnost febuksostata (Child Pugh klasa C).

Preporučena doza za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre iznosi 80 mg. Za pacijente sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre dostupni su samo ograničeni podaci.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost ADENURICA nije ispitivana kod djece mlađe od 18 godina. Podaci nisu dostupni.

Način primjene

Peroralna primjena.

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji od pomoćnih sastojaka navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti također dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kardiovaskularni poremećaji

Ne preporučuje se liječenje febeksostatom bolesnika s ishemijskom srčanom bolesti ili kongestivnim zatajenjem srca.

Brojčano veća incidenca kardiovaskularnih APTC događaja koje su prijavili ispitivači (definirane mjere ishoda *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC), uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) uočena je u ukupnoj skupini koja je primala febeksostat, u usporedbi sa skupinom koja je primala alopurinol, u ispitivanjima APEX i FACT (1,3 u odnosu na 0,3 događaja na 100 bolesnik/godina), ali ne i u CONFIRMS ispitivanju (vidjeti dio 5.1 za detaljne karakteristike ispitivanja). Incidencija APTC kardiovaskularnih događaja koje su prijavili ispitivači tijekom faze 3 kombiniranih ispitivanja (APEX, FACT i CONFIRMS) bila je 0,7, u odnosu na 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina. Tijekom dugotrajnih produžetaka kliničkih ispitivanja incidencija APTC kardiovaskularnih događaja koje su prijavili ispitivači bila je 1,2 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini koja je primala febeksostat odnosno 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini na alopurinolu. Nisu zabilježene statistički značajne razlike i nije utvrđena uzročna povezanost s febeksostatom. Identificirani faktori rizika kod tih bolesnika bili su aterosklerotska bolest i/ili infarkt miokarda u anamnezi, ili kongestivno zatajenje srca.

Alergija/preosjetljivost na lijek

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

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

Akutni napadi gihta (pogoršanje simptoma gihta)

Terapiju febeksostatom ne treba počinjati prije nego što akutni napad gihta u potpunosti ne prestane. Pogoršanje simptoma gihta može se javiti za vrijeme početka terapije zbog promjenjive koncentracije mokraćne kiseline u serumu koja rezultira mobilizacijom urata koji su nataloženi u tkivima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Prilikom uvođenja terapije febeksostatom preporučuje se profilaksa pogoršanja simptoma gihta najmanje 6 mjeseci uz upotrebu NSAID ili kolhicina (vidi dio 4.2).

Ako dođe do pogoršanja simptoma gihta za vrijeme terapije febeksostatom, terapiju ne treba prekidati. Ove simptome treba ublažavati istovremeno sa terapijom, na način koji je najpogodniji za svakog pojedinog pacijenta. Kontinuirana terapija febeksostatom smanjuje učestalost i intenzitet pogoršanja simptoma gihta.

Odlaganje ksantina

Kod pacijenata kod kojih je brzina formiranja urata značajno povišena (npr. maligno oboljenje i njegovo liječenje, Lesch-Nyhan sindrom) u rijetkim slučajevima može doći do dovoljnog povišenja apsolutne koncentracije ksantina u urinu koje dovodi do taloženja u urinarnom traktu. Upotreba febeksostata kod te populacije nije preporučljiva, s obzirom da nema iskustava sa febeksostatom u ovoj populaciji.

Merkaptopurin/azatioprin

Primjena febuksostata se ne preporučuje kod pacijenata koji se istovremeno liječe merkaptopurinom/azatioprinom. U slučaju da ovu kombinaciju lijekova nije moguće izbjeći pacijente je potrebno pažljivo nadzirati. Preporučuje se smanjenje doze merkaptopurina ili azatioprina kako bi se izbjegle eventualne posljedice na hematološki status (vidi dio 4.5).

Pacijenti sa presađenim organima

S obzirom da nije bilo iskustva kod pacijenata sa presađenim organima, upotreba febuksostata kod ovih pacijenata se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

Teofilin

Istovremena primjena febuksostata u dozi od 80 mg i teofilina u dozi od 400 mg u vidu pojedinačne doze, kod zdravih dobrovoljaca pokazala je odsustvo mogućih farmakokinetičkih reakcija (vidjeti dio 4.5). Febuksostat u dozi od 80 mg se može primjenjivati kod pacijenata koji istovremeno primaju teofilinom bez opasnosti od javljanja povišenih plazmatskih koncentracija teofilina. Nisu dostupni podaci za febuksostat u dozi od 120 mg.

Poremećaji rada jetre

U toku kombinovanih kliničkih studija Faze 3 zabilježene su blage abnormalnosti funkcije jetre kod pacijenata liječenih febuksostatom (5,0%). Test funkcije jetre preporučuje se prije uvođenja terapije febuksostatom i povremeno nakon toga na osnovu kliničke ocjene (vidjeti dio 5.1).

Poremećaji rada štitne žlijezde

Zabilježene su povišene vrijednosti TSH (>5,5 μ U/ml) kod pacijenata na dugoročnoj terapiji febuksostatom (5,5%) u sklopu dugoročnih otvorenih produženih studija. Potreban je oprez prilikom primjene febuksostata kod pacijenata sa izmjenjenom funkcijom štitne žlijezde (vidjeti dio 5.1).

Laktoza

Tablete febuksostata sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktoze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Merkaptopurin/azatioprin

Obzirom na mehanizam djelovanja febuksostata na inhibiciju ksantin oksidaze (XO), istovremena primjena nije preporučljiva. Febuksostat dovodi do inhibicije XO te povećanih koncentracija ovih lijekova u plazmi što dovodi do toksičnosti (vidjeti dio 4.4). Studije o interakcijama febuksostata sa drugim lijekovima koji se metaboliziraju preko XO nisu rađene.

Nisu provedene studije o interakciji febuksostata sa citotoksičnim lijekovima za hemoterapiju. Nisu dostupni podaci o sigurnosti febuksostata za vrijeme citotoksične terapije.

Rosiglitazon/CYP2C8 substrati

Dokazano je da je in vitro febuksostat slabi inhibitor CYP2C8. U studiji provedenoj na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena 120 mg febuksostata jednom dnevno sa jednokratnom oralnom dozom rosiglitazona od 4 mg nije imala uticaj na farmakokinetiku rosiglitazona i njegovog metabolita N-desmetil rosiglitazona, što dokazuje da in vivo febuksostat nije CYP2C8 inhibitor. Stoga se ne očekuje da će pri istovremenoj primjeni febuksostata sa rosiglitazonom ili drugim CYP2C8 supstratima biti potrebno prilagođavanje doze.

Teofilin

Kod zdravih dobrovoljaca je urađena studija o interakciji sa febuksostatom, kako bi se procjenilo da li inhibicija XO može dovesti do povišenih koncentracija teofilina u cirkulaciji, kao što je prijavljeno sa drugim XO inhibitorima. Rezultati studije su pokazali da istovremena primjena 80 mg febuksostata jednom dnevno sa jednokratnom dozom teofilina od 400 mg, nema uticaja na farmakokinetiku ili sigurnost teofilina. Stoga nije potreban poseban oprez kada se febuksostat u dozi od 80 mg primjenjuje istovremeno sa teofilinom. Podaci za febuksostat u dozi od 120 mg nisu dostupni.

Naproksen i drugi inhibitori glukuronidacije

Metabolizam febuksostata zavisi od enzima UGT (uridin glukuronozil transferaza). Lijekovi koji inhibiraju glukuronidaciju, kao što su NSAID i probenecid, teoretski mogu uticati na eliminaciju febuksostata. Kod zdravih ispitanika se istovremena primjena febuksostata sa naproksenom 250 mg dva puta dnevno dovodi u vezu sa povećanom izloženošću febuksostatu (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). U sklopu kliničkih studija se primjena naproksena ili nekih drugih inhibitora NSAID/Cox-2 nije dovodila u vezu sa bilo kakvim klinički značajnim povećanjem broja neželjenih događaja.

Febuksostat se može primjenjivati istovremeno sa naproksenom bez potrebe za prilagođavanjem doze bilo febuksostata bilo naproksena.

Induktori glukuronidacije

Jaki induktori enzima UGT mogu eventualno dovesti do povećanog metabolizma i smanjene efikasnosti febuksostata. Stoga se preporučuje praćenje nivoa mokraćne kiseline u serumu 1-2 sedmice nakon uvođenja terapije jakim induktorom glukuronidacije. Nasuprot tome, prekid terapije induktorom može dovesti do povišenih nivoa febuksostata u plazmi.

Kolhicin/indometacin/hidrohlorotijazid/varfarin

Febuksostat se može primjenjivati istovremeno sa kolhicinom ili indometacinom bez potrebe za prilagođavanjem doze febuksostata odnosno aktivne supstance koja se daje istovremeno s njim.

Nije potrebno prilagođavanje doze febuksostata kada se primjenjuje skupa sa hidrohlorotijazidom.

Nije potrebno prilagođavanje doze varfarina kada se primjenjuje skupa sa febuksostatom. Kod zdravih ispitanika nije zabilježen nikakav uticaj primjene febuksostata (80 mg ili 120 mg jednom dnevno) sa varfarinom na farmakokinetiku varfarina. Istovremena primjena febuksostata nije imala uticaj ni na internacionalni normalizovani odnos (INR) niti na aktivnost Faktora VII.

Desipramin/supstrati CYP2D6

Pokazalo se da je febuksostat in vitro slab inhibitor enzima CYP2D6. U studiji na zdravim ispitanicima, primjena 120 mg ADENURICA jednom dnevno dovela je do srednjeg povećanja od 22% vrijednosti AUC desipramina, CYP2D6 substrata, što ukazuje na potencijalno slab inhibicijski efekat febuksostata na enzim CYP2D6 in vivo. Stoga se ne očekuje da bi za istovremenu primjenu febuksostata sa drugim supstratima CYP2D6 trebalo biti neophodno bilo kakvo prilagođavanje doze za ove supstance.

Antacidi

Pokazalo se da istovremeno uzimanje antacida koji sadrže magnezijum hidroksid i aluminijum hidroksid odgađa apsorpciju febuksostata (za približno 1 sat) te da izaziva smanjenje vrijednosti C_{max} za 32%, ali nije primijećena značajnija promjena vrijednosti AUC. Stoga se febuksostat može primijeniti bez obzira na istovremenu primjenu antacida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o vrlo ograničenom broju trudnica koje su bile izložene ovom lijeku ne pokazuju bilo kakva neželjena dejstva febuksostata na trudnice odnosno na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Studije radene na životinjama ne pokazuju direktna niti indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrio/fetalni razvoj ili porođaja (vidjeti dio 5.3). Nije poznato da li postoji potencijalni rizik po ljude. Febuksostat ne bi trebalo koristiti za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Nepoznato je da li se febuksostat izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Studije na životinjama pokazale su postojanje lučenja ove aktivne supstance u majčino mlijeko i smetnje u razvoju mladunčadi, tako da se ne može isključiti rizik po dojenčad. Febuksostat ne bi trebalo koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Reprodukcijске studije urađene na životinjama sa 48mg/kg/dan ne pokazuju nikakve negativne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Učinak ADENURICA na plodnost kod ljudi je nepoznata

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i strojevima

Prilikom primjene febeksostata zabilježeni su pospanost, vrtoglavica, parestezija i zamagljen vid. Pacijenti trebaju biti oprezni prije upravljanja motornim vozilima, strojevima ili učešća u opasnim aktivnostima sve dok ne budu sigurni da ADENURIC nema negativno dejstvo na njihove sposobnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim studijama (4,072 ispitanika liječenih najmanje sa dozom od 10 mg do 300 mg) i post-marketinškim iskustvima bili su pogoršanje simptoma gihta, abnormalnosti funkcije jetre, dijareja, mučnina, glavobolja, osip i edem. Ove neželjene reakcije su uglavnom blage ili umjerene prirode. Kod post-marketinških iskustava javile su se rijetke ozbiljne hipersenzitivne reakcije na febeksostat, od kojih su neke povezane sa sistemskim simptomima.

Tabelarni prikaz nuspojava

U nastavku su navedene česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) i rijetke ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$) nuspojave, uočene kod pacijenata liječenih febeksostatom.

U sklopu svake grupe učestalosti, nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Nuspojave u kombiniranoj fazi 3, dugoročnim produženim studijama i post-marketinškim iskustvima

Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Rijetko</u> Pancitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunog sistema	<u>Rijetko</u> Anafilaktičke reakcije*, preosjetljivost na lijekove*
Endokrini poremećaji	<u>Manje često</u> Povišene vrijednosti TSH
Poremećaji vida	<u>Rijetko</u> Zamagljen vid
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Često***</u> Pogoršanje simptoma gihta <u>Manje često</u> Dijabetes melitus, hiperlipidemija, smanjen apetit, povećanje težine <u>Rijetko</u> Smanjenje težine, povećan apetit, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Manje često</u> Smanjen libido, nesanica <u>Rijetko</u> Nervoza
Poremećaji nervnog sistema	<u>Često</u> Glavobolja <u>Manje često</u> Vrtoglavica, parestezija, hemipareza, somnolencija, izmijenjeno čulo ukusa, hipoestezija, hiposmija
Poremećaji uha i labitinta	<u>Rijetko</u> Tinitus
Poremećaji rada srca	<u>Manje često</u> Atrijska fibrilacija, palpitacije, EKG abnormalan
Krvožilni poremećaji	<u>Manje često</u> Hipertenzija, crvenilo lica, valunzi
Poremećaji respiratornog sistema	<u>Manje često</u> Dispneja, bronhitis, infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Često</u> Dijareja,** mučnina <u>Manje često</u> Bol u trbuhu, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, povraćanje, suha usta, dispepsija, zatvor, česte stolice, nadutost, gastrointestinalna nelagoda <u>Rijetko</u> Pankreatitis, ulceracija usta

Poremećaji hepatobilijarnog sistema	<p><u>Često</u> Abnormalna funkcija jetre*</p> <p><u>Manje često</u> Holelitijaza</p> <p><u>Rijetko</u> Hepatitis, žutica*, oštećenje jetre*</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><u>Često</u> Osip (uključujući razne vrste osipa slabije učestalosti, vidjeti u nastavku)</p> <p><u>Manje često</u> Dermatitis, urtikarija, pruritus, diskoloracija kože, kožne lezije, petehije (male crvene tačkice uzrokovane krvarenjem ispod kože), makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip</p> <p><u>Rijetko</u> Toksična epidermalna nekroliza*, Stevens-Johnson sindrom*, angioedem*, reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima*, generalizovani osip (ozbiljni) * eritem, ekfoliativni osip, folikularni osip, vesikularni osip, pustularni osip, pruritični osip*, eritematozni osip, osip nalik ospicama, alopecija, hiperhidroza</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<p><u>Manje često</u> Artralgija, artritis, mialgija, mišićno-koštana bol, slabost u mišićima, grčevi mišića, stezanje u mišićima, bursitis</p> <p><u>Rijetko</u> Rabdomioliza*, ukočenost u zglobovima, mišićno-koštana ukočenost</p>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<p><u>Manje često</u> Zatajenje bubrega, nefrolitijaza, hematurija, polakizurija, proteinurija</p> <p><u>Rijetko</u> Tubulointestinalni nefritis*, nagon na mokrenje</p>
Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi	<p><u>Rijetko</u> Eretilna disfunkcija</p>
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p><u>Često</u> Edem</p> <p><u>Manje često</u> Zamor, bol u grudima, osjećaj nelagode u grudima</p> <p><u>Rijetko</u> Žeđ</p>
Laboreatorijski nalazi	<p><u>Manje često</u> Povišena amilaza u krvi, smanjeni broj trombocita, smanjen WBC (leukociti), smanjen broj limfocita, povišene vrijednosti kreatina u krvi, snižen hemoglobin, povišene vrijednosti uree u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišene vrijednosti holesterola u krvi, snižen hematokrit, povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi, povišene vrijednosti kalija u krvi</p> <p><u>Rijetko</u> Povećanje vrijednosti šećera u krvi, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen broj eritrocita, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi</p>

*Nuspojave koje su uočene za vrijeme post-marketinškog istraživanja

** Slučajevi neinfektivne dijareje koju je trebalo liječiti i abnormalne nalazi funkcije jetre u kombiniranoj fazi 3 istraživanja su češći kod pacijenata koji istovremeno primaju terapiju kolhicinom.

*** Vidjeti dio 5.1 radi incidence pogoršanja simptoma gihta u individualnoj fazi 3 randomiziranih kontrolisanih studija.

Opis izabranih nuspojava

Za vrijeme post-marketinških istraživanja javile su se rijetke, ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući Stevens-Johnson sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i anafilaktičke reakcije/šok. Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza karakterizirani su progresivnim kožnim osipima povezanim sa plikovima ili mukoznim lezijama i iritacijom očiju. Reakcije preosjetljivosti na febuksostat mogu biti povezane sa slijedećim simptomima: kožne reakcije karakterizirane infiltriranim makulopapularnim osipom, generalizirani ili ekfolijativni osip, ali također i kožne lezije, edem lica, groznica, hematološke abnormalnosti kao što su trombocitopenija i eozinofilija, i zahvaćenost jednog ili više organa (jetra i bubrezi, uključujući tubulointersticijski nefritis) (vidjeti dio 4.4).

Pogoršanje simptoma gihta obično je primijećeno kratko nakon započinjanja terapije i za vrijeme prvog mjeseca terapije. Stoga se učestalost pogoršanja simptoma gihta smanjuje sa dužinom trajanja terapije. Preporučuje se profilaksa pogoršanja simptoma gihta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Pacijente kod kojih je došlo do predoziranja treba liječiti u sklopu simptomatske i suportivne njege.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijek za liječenje gihta, lijekovi koji sprečavaju stvaranje mokraćne kiseline
ATC šifra: M04AA03

Mehanizam djelovanja

Mokraćna kiselina je krajnji proizvod metabolizma purina kod ljudi i stvara se u kaskadi hipoksantin → ksantin → mokraćna kiselina, pri čemu je ksantin oksidaza katalizator kod oba koraka u pomenutoj transformaciji. Febuksostat je derivat 2-ariltijazola koji svoje terapijsko dejstvo snižavanja nivoa mokraćne kiseline u serumu ostvaruje selektivnom inhibicijom XO. Febuksostat je potentni, nepurinski selektivni inhibitor XO (NP-SIXO) čija je K_i vrijednost *in vitro* inhibicije manja od jednog nanomolara. Dokazano je da febuksostat snažno inhibira i oksidirane i reducirane oblike XO. Pri terapijskim koncentracijama febuksostat ne inhibira ostale enzime koji učestvuju u metabolizmu purina odnosno pirimidina, konkretno guanin deaminazu, hipoksantin guanin fosforiboziltransferazu, orotat fosforiboziltransferazu, orotidin monofosfatnu dekarboksilazu odnosno purin nukleozid fosforilazu.

Rezultati kliničkih studija

Efikasnost lijeka ADENURIC pokazana je u sklopu tri glavne studije Faze 3 (dvije glavne studije APEX i FACT, te dodatna CONFIRMS studija, pobliže opisane u daljem tekstu) koje su urađene na 4101 pacijentu sa hiperurikemijom i gihtom. U svakoj glavnoj studiji Faze 3, 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 postotak pacijenata kod kojih su zadnje tri mjesečne vrijednosti nivoa mokraćne kiseline u serumu bile < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). U dodatnoj studiji CONFIRMS Faze 3, čiji su rezultati postali dostupni nakon što je prvi put izdata dozvola za stavljanje u promet lijeka ADENURIC, primarni parametar praćenja efikasnosti bio je postotak pacijenata kod kojih je nivo urata u serumu bio < 6,0 mg/dl prilikom posljednje posjete ljekaru. Nijedan pacijent sa transplantiranim organom nije bio uključen u ove studije (vidi odjeljak 4.2).

Studija APEX: Alopurinol i placebo kontrolisana studija efikasnosti febuksostata (APEX) bila je randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična studija iz Faze 3 u trajanju od 28 sedmica. Hiljadu i sedamdeset dva (1072) pacijenta su bila randomizirana: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 240 mg QD (n=134) odnosno alopurinol (300 mg QD (n=258) za pacijente sa polaznom vrijednošću kreatinina u serumu $\leq 1,5$ ili 100 mg QD (n=10) za pacijente sa polaznom vrijednošću kreatinina u serumu > 1,5 mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Dvije stotine i

četrdeset mg febuksostata (dvostruko više od najveće preporučene doze) bilo je uzeto kao doza za procjenu neškodljivosti.

Studija APEX pokazala je statistički značajnu superiornost i lijeka ADENURIC 80 mg QD i lijeka ADENURIC 120 mg QD u odgovarajućim terapijskim grupama u odnosu na konvencionalno korištene doze u terapijskoj grupi sa alopurinolom 300 mg (n=258)/ 100 mg (n=10) u pogledu snižavanja nivoa mokraćne kiseline u serumu na vrijednosti ispod 6 mg/dl (357 μ mol/l) (vidi Tabelu 2 i Grafikon 1).

Studija FACT: Ovo kontrolisano ispitivanje djelovanja febuksostata i alopurinola (FACT) predstavlja studiju iz Faze tri, randomiziranu, dvostruko slijepu, multicentričnu, u trajanju od 52 sedmice. U sklopu studije bilo je randomizirano sedam stotina šezdeset (760) pacijenata: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 120 mg QD (n=251) odnosno alopurinol 300 mg QD (n=253).

Studija FACT pokazala je statistički značajnu superiornost lijekova ADENURIC 80 mg QD i ADENURIC 120 mg QD u odnosu na konvencionalno korištene doze alopurinola 300 mg u snižavanju i održavanju nivoa mokraćne kiseline u serumu ispod 6 mg/dl (357 μ mol/l).

U Tabeli 2 dat je pregled primarnih parametara (krajnjih tačaka) praćenja efikasnosti.

Tabela 2

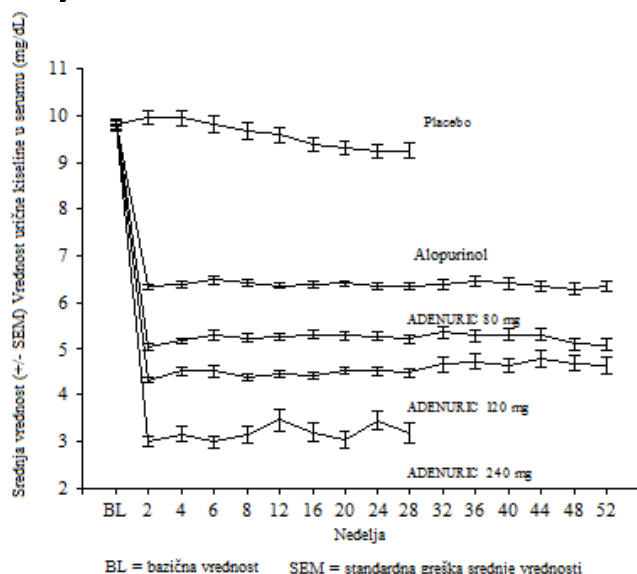
**Postotak pacijenata sa nivoom mokraćne kiseline u serumu <6,0 mg/dl (357 μ mol/l)
Zadnje tri mjesecne posjete ljekaru**

Studija	ADENURIC 80 mg QD	ADENURIC 120 mg QD	Alopurinol 300/100 mg QD ¹
APEX (28 sedmica)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 sedmice)	53% (n=255)	62% (n=250)	21% (n=251)
Kombinovani rezultati	51% (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)

¹ rezultati zabilježeni na subjektima koji su primali ili 100 mg QD (n=10: pacijenti sa nivoom kreatinina u serumu >1,5 i \leq 2,0 mg/dl) ili 300 mg QD (n=509) bili su objedinjeni u svrhu analize
* p < 0,001 u odnosu na alopurinol, # p < 0,001 u odnosu na 80 mg

Pokazalo se da ADENURIC brzo i trajno snižava nivo mokraćne kiseline u serumu. Sniženje nivoa mokraćne kiseline u serumu na <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) zabilježeno je do posjete ljekaru u drugoj sedmici i održavano je na tom nivou tokom čitave terapije. Srednje vrijednosti nivoa mokraćne kiseline u serumu tokom vremena za svaku terapijsku grupu iz dvije ključne studije Faze 3 date su u grafikonu br. 1.

Grafikon br. 1: Srednje vrijednosti nivoa mokraćne kiseline u serumu u kombinovanim ključnim studijama Faze 3



Napomena: 509 pacijenata primilo je alopurinol 300 mg QD; 10 pacijenata sa nivoom kreatinina u serumu $>1,5$ i $<2,0$ mg/dl primili su 100 mg QD. (10 od 268 pacijenata iz studije APEX). 240 mg febeksostata primijenjeno je kako bi se procijenila neškodljivost febeksostata pri dvostruko većoj od najviše preporučene doze.

Studija CONFIRMS: Studija CONFIRMS je randomizirana, kontrolisana studija Faze 3 u trajanju od 26 sedmica, čiji je cilj bio da se izvrši ocjena efikasnosti i neškodljivosti febeksostata 40 mg i 80 mg, u odnosu na alopurinol 300 mg ili 200 mg, kod pacijenata sa gihtom i hiperurikemijom. Dvije hiljade dvije stotine šezdeset devet (2269) pacijenata bilo je randomizirano na slijedeći način: ADENURIC 40 mg QD (n=757), ADENURIC 80 mg QD (n=756), odnosno alopurinol 300/200 mg QD (n=756). Najmanje 65% ovih pacijenata imalo je blago-umjereno oštećenje bubrega (sa klirensom kreatinina od 30-89 mL/min). Profilaksa nagle pojave simptoma gihta bila je obligatorna u ovom periodu od 26 sedmica. Postotak pacijenata kod kojih je nivo urata u serumu bio $< 6,0$ mg/dL (357 μ mol/L) prilikom zadnje posjete iznosio je 45% za febeksostat 40 mg, 67% za febeksostat 80 mg odnosno 42% za alopurinol 300/200 mg.

Primarni parametar u podgrupi pacijenata sa oštećenjem bubrega

U okviru studije APEX vršena je procjena efikasnosti na 40 pacijenata sa oštećenjem bubrega (odnosno sa nivoom kreatinina na početku studije $> 1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Za subjekte sa oštećenjem bubrega koji su bili u grupi sa alopurinolom, doza je bila ograničena na 100 mg QD. ADENURIC je dostigao primarni parametar efikasnosti kod 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD) odnosno 60% (240 mg QD) pacijenata u odnosu na 0% u grupi sa alopurinolom 100 mg QD i grupi sa placebom.

Nije bilo klinički značajnih razlika u procentu smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod zdravih subjekata bez obzira na njihovu bubrežnu funkciju (58% u grupi sa normalnom bubrežnom funkcijom i 55% u grupi sa teškom bubrežnom disfunkcijom).

Analiza rezultata kod pacijenata sa gihtom i oštećenjem bubrega bila je prospektivno definisana u sklopu studije CONFIRMS, i pokazala je da je febeksostat znatno efikasniji u snižavanju nivoa urata u serumu na < 6 mg/dL u odnosu na alopurinol 300 mg / 200 mg kod pacijenata sa gihtom uz blago do umjereno oštećenje bubrega (65% pacijenata iz studije).

Primarni parametar u podgrupi pacijenata sa nivoom mokraćne kiseline u serumu ≥ 10 mg/dl

Približno 40% pacijenata (kombinovano APEX i FACT) imali su polazne vrijednosti nivoa mokraćne kiseline u serumu sUA ≥ 10 mg/dl. U ovoj podgrupi ADENURIC je dostigao primarni parametar efikasnosti (sUA $< 6,0$ mg/dL prilikom tri zadnje posjete) kod 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD) odnosno 66% (240 mg QD) pacijenata u odnosu na 9% u grupi sa alopurinolom 300 mg / 100 mg QD i 0% u grupi sa placebom.

U sklopu studije CONFIRMS, postotak pacijenata kod kojih je ostvaren primarni parametar efikasnosti (sUA $< 6,0$ mg/dL prilikom zadnje posjete) za pacijente sa polaznom vrijednošću nivoa mokraćne kiseline u serumu sUA ≥ 10 mg/dL tretirane febeksostatom 40 mg QD bio je 27% (66/249), febeksostatom 80 mg QD 49% (125/254) te alopurinolom 300 mg/200 mg QD 31% (71/230).

Klinički ishodi: postotak pacijenata kojima je bila neophodna terapija usljed nagle pojave simptoma gihta

Studija APEX: U toku 8-sedmičnog perioda profilakse, većem broju subjekata u terapijskoj grupi sa febeksostatom 120 mg (36%) bila je neophodna terapija za naglu pojavu simptoma gihta, u odnosu na grupu sa febeksostatom 80 mg (28%), alopurinolom 300 mg (23%) i placebom (20%). Nagla pojava simptoma gihta intenzivirana je nakon perioda profilakse a vremenom se smanjivala. Između 46% i 55% subjekata primilo je terapiju za naglu pojavu simptoma gihta između 8. i 28. sedmice. Nagla pojava simptoma gihta u zadnje 4 sedmice studije (Sedmice 24-28) zabilježena je kod 15% pacijenata (febeksostat 80, 120 mg), 14% (alopurinol 300 mg) i 20% (placebo).

Studija FACT: U toku 8-sedmičnog perioda profilakse većem broju subjekata u terapijskoj grupi sa febeksostatom 120 mg (36%) bila je neophodna terapija za naglu pojavu simptoma gihta, u odnosu na grupe sa febeksostatom 80 mg (22%) i alopurinolom 300 mg (21%). Nakon 8-sedmičnog perioda profilakse incidenca nagle pojave simptoma gihta povećana je, s tim da se vremenom smanjivala (64% i 70% subjekata primilo je terapiju za naglu pojavu simptoma gihta između 8. i 52. sedmice).

Nagla pojava simptoma gihta u zadnje 4 sedmice studije (Sedmice 49-52) zabilježena je kod 6-8% pacijenata (febuksostat 80, 120 mg) i 11% (alopurinol 300 mg).

Broj subjekata kojima je bila neophodna terapija za naglu pojavu simptoma gihta (studije APEX i FACT) bio je numerički gledano manji u grupama u kojima je dostignut prosječni post-polazni nivo urata u serumu <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl, <4,0 mg/dl u odnosu na grupu u kojoj je dostignut prosječni post-polazni nivo urata u serumu \geq 6,0 mg/dl u toku zadnje 32 sedmice terapije (intervali Sedmica 20- Sedmica 24 do Sedmica 49-52)

U toku studije CONFIRMS broj subjekata kojima je bila neophodna terapija za naglu pojavu simptoma gihta (Dan 1 do Mjesec 6) 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 zabilježena nikakva razlika u broju pacijenata kojima je bila neophodna terapija za naglu pojavu simptoma gihta.

Dugoročni otvoreni nastavci studija

Studija EXCEL (C02-021): Studija Excel predstavlja trogodišnji, otvoreni, multicentrični, randomizirani, alopurinol-kontrolisani nastavak studije o neškodljivosti iz Faze III za pacijente koji su do kraja ostali u važnim studijama Faze III (APEX ili FACT). U ovu studiju je bilo uključeno ukupno 1086 pacijenata: ADENURIC 80 mg QD (n=649), ADENURIC 120 mg QD (n=292) i alopurinol 300 mg/100 mg QD (n=145). Za oko 69% nije bila potrebna bilo kakva promjena terapije kako bi se ostvarila konačna stabilna terapija. Pacijenti čiji su nivoi sUA 3 puta uzastopno bili >6,0 mg/dl povučeni su iz studije.

Nivoi urata u serumu održavani su vremenom (91% odnosno 93% pacijenata na početnom tretmanu febeksostatom 80 mg odnosno 120 mg, imali su sUA <6 mg/dl u 36. mjesecu studije).

Trogodišnji podaci pokazuju smanjenje incidence nagle pojave simptoma gihta kod manje od 4% pacijenata kojima je neophodan tretman za ovu pojavu (za više od 96% pacijenata nije bila potrebna terapija za naglu pojavu simptoma gihta) u intervalima od 16. do 24. mjeseca i od 30. do 36. mjeseca studije.

Kod 46% odnosno 38% pacijenata na konačnoj stabilnoj terapiji febeksostatom 80 odnosno 120 mg QD zabilježeno je potpuno iščezavanje primarnog palpabilnog tofusa od polaznih vrijednosti do zadnje posjete ljekaru.

Studija FOCUS (TMX-01-005) je petogodišnji, otvoreni, multicentrični nastavak studije o neškodljivosti za pacijente koji su okončali 4 sedmice dvostruko slijepe studije sa febeksostatom pod nazivom TMX-00-004. U studiji je učestvovalo 116 pacijenata koji su na početku studije primali febeksostat 80 mg QD. 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.

Broj pacijenata sa nivoom urata u serumu <6,0 mg/dL (357 μ mol/l) prilikom zadnje posjete bio je veći od 80% (81-100%) pri svakoj dozi febeksostata.

U toku kliničkih studija Faze 3 zabilježene su blage abnormalnosti funkcije jetre kod pacijenata tretiranih febeksostatom (5,0%). Ovaj postotak bio je sličan postotku zabilježenom kod alopurinola (4,2%) (vidi odjeljak 4.4). Povećane vrijednosti TSH (>5,5 μ U/ml) zabilježene su kod pacijenata na dugoročnoj terapiji febeksostatom (5,5%) te kod pacijenata na terapiji alopurinolom (5,8%) u sklopu dugoročnih otvorenih nastavaka studija (vidi odjeljak 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kod zdravih subjekata su se maksimalne koncentracije febeksostata u plazmi (C_{max}) te područja ispod krive vrijednosti koncentracija febeksostata u plazmi (AUC) povećavale proporcionalno dozama nakon jedne odnosno više doza od 10 mg do 120 mg. Za doze febeksostata između 120 mg i 300 mg zabilježeno je više nego proporcionalno povećanje oblasti AUC. Nema značajnije akumulacije kada se doze od 10 mg do 240 mg daju svakih 24 sata. Febuksostat ima srednji terminalni poluživot eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 5 do 8 sati.

Populacijske farmakokinetičke/farmakodinamičke analize urađene su za 211 pacijenata sa hiperurikemijom i gihtom, koji su tretirani lijekom ADENURIC 40-240 mg QD. Generalno se može reći da su farmakokinetički parametri febeksostata koji su bili predmet ove analize u skladu sa rezultatima

dobijenim za zdrave subjekte, što ukazuje na to da su zdravi subjekti reprezentativni za farmakokinetičku/farmakodinamičku procjenu kod pacijenata sa gihtom.

Apsorpcija

Febuksostat se brzo (t_{max} od 1,0-1,5 h) i dobro apsorbira (najmanje 84%). Nakon jedne ili više oralnih dnevnih doza febuksostata 80 ili 120 mg, C_{max} iznosi približno 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Apsolutna biodostupnost formulacije tableta febuksostat nije bila predmet proučavanja.

Nakon više oralnih dnevnih doza od 80 mg ili jedne doze od 120 mg uz visokomasni obrok, zabilježeno je smanjenje vrijednosti C_{max} od 49% odnosno 38% kao i smanjenje područja AUC od 18% odnosno 16%. Nije međutim zabilježena klinički značajna promjena u procentualnom smanjenju koncentracije mokraćne kiseline u serumu u slučajevima gdje su takvi testovi rađeni (višestruka doza od 80 mg). Stoga se lijek ADENURIC može uzimati bez obzira na hranu.

Distribucija

Obim distribucije febuksostata u stabilnom stanju (V_{ss}/F) kreće se od 29 do 75 l nakon oralnih doza od 10-300 mg. Vezivanje febuksostata za proteine plazme je približno 99,2% (prvenstveno za albumin) i konstantno je u koncentracijskom opsegu koji se postiže sa dozama od 80 i 120 mg. Vezivanje aktivnih metabolita za proteine plazme kreće se u rasponu od oko 82% do 91%.

Biotransformacija

Febuksostat se ekstenzivno metaboliše konjugacijom preko enzimskog sistema uridin difosfat glukuronosiltransferaza (UDPGT) te oksidacijom preko sistema citohroma P450 (CYP). U tom smislu su identifikovana četiri farmakološki aktivna hidrosilna metabolita, od kojih se tri nalaze u ljudskoj plazmi. *In vitro* studije mikrosoma ljudske jetre pokazale su da ove oksidacijske metabolite formiraju prvenstveno CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ili CYP2C9 a da se febuksostat glukuronid formira uglavnom od strane UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

Eliminacija

Febuksostat se eliminiše kako putem jetre tako i putem bubrega. Nakon oralne doze od 80 mg ^{14}C -obilježenog febuksostata, približno 49% ove doze izlučeno je urinom kao neizmijenjeni febuksostat (3%), acil glukuronid aktivne supstance (30%), njegovi poznati oksidacijski metaboliti i njihovi konjugati (13%) te drugi nepoznati metaboliti (3%). Pored urinarne ekskrecije, približno 45% doze izlučuje se i u fecesu kao neizmijenjeni febuksostat (12%), acil glukuronid aktivne supstance (1%), njegovi poznati oksidacijski metaboliti i njihovi konjugati (25%) te drugi nepoznati metaboliti (7%).

Oštećenje bubrega

Nakon primjene višestrukih doza od 80 mg lijeka ADENURIC pacijentima sa blagom, umjerenom ili teškom bubrežnom insuficijencijom, C_{max} febuksostata nije se promijenila u odnosu na relevantne vrijednosti kod subjekata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Srednja ukupna vrijednost AUC febuksostata povećana je približno 1,8 puta sa 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kod grupe sa normalnom funkcijom bubrega na 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u grupi sa teškom bubrežnom disfunkcijom. Vrijednosti C_{max} odnosno AUC aktivnih metabolita povećane su i do 2 odnosno 4 puta. Nije međutim neophodno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Nakon primjene višestrukih doza od 80 mg lijeka ADENURIC pacijentima sa blagim (Child-Pugh klasa A) ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa B), vrijednosti C_{max} i AUC febuksostata i njegovih metabolita nisu se značajno promijenile u odnosu na subjekte sa normalnom funkcijom jetre. Do sada nisu rađene studije na pacijentima sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa C).

Starosna dob

Nisu zabilježene značajnije izmjene u pogledu vrijednosti AUC febuksostata ili njegovih metabolita nakon višestrukih oralnih doza lijeka ADENURIC kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe zdrave subjekte.

Pol

Nakon višestrukih oralnih doza lijeka ADENURIC, vrijednosti C_{max} i AUC bile su 24% odnosno 12% veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, kada se uzme u obzir korekcija usljed tjelesne težine, C_{max} i AUC bile su slične kod oba pola, tako da na osnovu pola nije potrebno vršiti nikakvo prilagođavanje doze.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

U sklopu nekliničkih studija efekti ovog lijeka generalno su zabilježeni pri dozama većim od maksimalnih doza propisanih za ljude.

Karcinogeneza, mutageneza, smanjena plodnost

Kod mužjaka pacova je statistički značajno povećanje tumora mokraćne bešike (papilom i karcinom prelaznih ćelija) zabilježeno samo u vezi sa ksantinskim kamencem u grupi sa visokom dozom, kod doza koje su bile približno 11 puta veće od doza koje se propisuju ljudima. Nije zabilježeno značajnije povećanje bilo koje druge vrste tumora kod bilo mužjaka bilo ženki miševa odnosno pacova. Smatra se da su ovakvi nalazi posljedica metabolizma purina koji je specifičan za svaku vrstu, kao i sastava urina, te kao takvi nisu relevantni za kliničku upotrebu.

Standardna grupa testova na genotoksičnost nije otkrila bilo kakve biološki relevantne genotoksične efekte za febeksostat.

Pri oralnim dozama do 48 mg/kg/ dnevno, utvrđeno je da febeksostat nema nikakvo dejstvo na plodnost i reproduktivna svojstva mužjaka i ženki pacova.

Nije bilo dokaza o smanjenoj plodnosti, teratogenim efektima ili štetnom dejstvu po fetus usljed primjene febeksostata. Zabilježen je toksicitet kod ženki pri visokim dozama, praćen sniženjem indeksa ablaktacije i slabijim razvojem mladih kod pacova pri dozama približno 4,3 puta većim od doza koje se propisuju ljudima. Studije teratologije na skotnim pacovima pri dozama približno 4,3 puta većim od doza koje se propisuju ljudima te na skotnim zečevima pri dozama približno 13 puta većim od doza koje se propisuju ljudima nisu pokazale nikakve teratogene efekte.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

Laktoza monohidrat
Mikrokristalna celuloza
Magnezijum stearat
Hidroksipropilceluloza
Kroskarmeloza natrijum
Koloidni bezvodni silicij

Omotač tablete

Opadry II, Yellow boja, 85F42129, sadrži:
Polivinil alkohol
Titanijum dioksid (E171)
Makrogoli 3350
Talk
Žuti željezo oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere opreza za čuvanje lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C

6.5 Priroda i sadržaj spremnika

Providni (Aclar/PVC/Aluminijum) blister sa 14 tableta.

ADENURIC 80 mg na tržištu se može naći u pakovanju od 28 film tableta.

ADENURIC 120 mg na tržištu se može naći u pakovanju od 28 film tableta.

6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka
Nema posebnih uslova.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept

7. Proizvođač (administrativno sjedište):

Berlin - Chemie AG (Menarini group)
Glienicke Weg 125, Berlin, Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Menarini Von-Heyden GmbH,
Leipziger Strasse 7-13,
01097 Dresden, Njemačka

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet

Berlin Chemie Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/II
71000 Sarajevo
Bosnia and Herzegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Adenuric 80, 28x80mg: 04-07.3-2-6824/16 od 13.03.2017.

9. Datum revizije teksta

10/2016