

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADENURIC 80 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg фебуксостат (febuxostat).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 76,50 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълти до жълти филмирани таблетки с форма на капсула, с гравирано "80" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хронична хиперурикемия при състояния, при които вече е настъпило отлагане на урати (включително анамнеза или наличие на тофи и/или подагрозен артрит).

ADENURIC е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза ADENURIC е 80 mg един път дневно, независимо от храната. Ако пикочната киселина в серума е $> 6 \text{ mg/dl}$ ($357 \text{ }\mu\text{mol/l}$) след 2-4 седмици, може да се обмисли прилагането на ADENURIC 120 mg един път дневно.

ADENURIC действа достатъчно бързо, което позволява повторно изследване на пикочната киселина в серума след 2 седмици. Терапевтичната цел е да се понижи и поддържа пикочната киселина в серума под 6 mg/dl ($357 \text{ }\mu\text{mol/l}$).

Препоръчва се най-малко 6 месеца профилактика на подагрозен пристъп (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$, вж. точка 5.2) не са напълно оценени.

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Ефикасността и безопасността на фебуксостат при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh Class C) не са проучвани.

Препоръчителната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане е 80 mg. Има ограничена информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ADENURIC при деца под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

ADENURIC трябва да се приема през устата и може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. също точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания

Не се препоръчва лечение с фебуксостат при пациенти с исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност.

Значително по-голяма честота на докладвани от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития (определени крайни тпочки от Anti-Platelet Trialists' Collaboration (АРТС), включително сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт), са наблюдавани в общата група на фебуксостат, в сравнение с групата на алопуринол, в проучванията APEX и FACT (1,3 спрямо 0,3 събития за 100 пациентогодини (ПГ)), но не в проучването CONFIRS (вж. точка 5.1 за подробна информация за проучванията). Честотата на докладваните от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития в комбинираните Фаза 3 проучвания (APEX, FACT и CONFIRMS проучвания) е 0,7 спрямо 0,6 събития за 100 ПГ. В дългосрочни продължения на проучванията, честотата на АРТС събития, докладвани от изследователите, е съответно 1,2 и 0,6 събития за 100 ПГ за фебуксостат и алопуринол. Не са открити статистически значими разлики и не е установена причино-следствена връзка с фебуксостат. Сред тези пациенти, установени рискови фактори са минали заболявания като атеросклеротична болест и/или миокарден инфаркт или застойна сърдечна недостатъчност.

Алергия към лекарствения продукт/свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит рядко са докладвани сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително животозастрашаващите синдром на Stevens-Johnson и и остра анафилактична реакция/шок. В повечето случаи, тези реакции възникват по време на първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти са съобщили за бъбречно увреждане и/или предшествваща свръхчувствителност към алопуринол.

Сериозните реакции на свръхчувствителност се свързват в някои случаи с бъбречно и чернодробно увреждане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за симптоми на алергични реакции/реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Лечението с фебуксостат трябва веднага да бъде спряно, ако възникнат сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, тъй като ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза. Ако пациент е развил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, лечението с фебуксостат не трябва никога да бъде започвано отново при този пациент.

Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)

Лечението с фебуксостат не трябва да се започва преди острата подагрозна криза да е напълно отзвучала. Подагрозни пристъпи могат да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от

тъканните депа (вж. точка 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъпа с НСПВС или колхицин (вж. точка 4.2). Ако настъпи подагрозен пристъп по време на лечение с фебуксостат, то не трябва да се преустановява. Подагрозният пристъп трябва да се овладее едновременно, по начин подходящ за отделния пациент. Продължителното лечение с фебуксостат намалява честотата и силата на подагрозните пристъпи.

Отлагане на ксантин

При пациенти със силно повишена скорост на образуване на урати (напр. злокачествено заболяване и неговото лечение, синдром на Lesch-Nyhan) абсолютната концентрация на ксантин в урината може, в редки случаи, да се повиши достатъчно и да доведе до отлагане в пикочните пътища. Поради липса на опит с фебуксостат, употребата му при тези популации не се препоръчва.

Меркаптопурин/азатиоприн

Не се препоръчва употребата на фебуксостат при пациенти, лекувани едновременно с меркаптопурин/азатиоприн. Когато комбинацията не може да се избегне пациентите трябва стриктно да се наблюдават. Препоръчва се намаляване на дозите на меркаптопурин или азатиоприн, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж.точка 4.5).

Реципиенти на органни присадки

Поради липсата на опит при реципиенти на органни присадки, не се препоръчва употребата на фебуксостат при такива пациенти (вж. точка 5.1).

Теофилин

Фебуксостат трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с теофилин и нивата на теофилин трябва да се проследяват при пациенти, започващи терапия с фебуксостат (вж.точка 4.5).

Чернодробни нарушения

По време на обединените фаза 3 клинични проучвания са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Чернодробен функционален тест се препоръчва преди започване на терапия с фебуксостат и периодично след това, въз основа на клиничната преценка (вж.точка 5.1).

Тироидни заболявания

Повишени стойности на TSH (>5,5 μ IU/ml) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5%) при дългосрочни отворени разширени проучвания. Налага се повишено внимание, когато фебуксостат се употребява при пациенти с нарушена тироидна функция (вж.точка 5.1).

Лактоза

Таблетките фебуксостат съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Меркаптопурин/азатиоприн

Въз основа на механизма на действие на фебуксостат, инхибиране на ксантиноксидазата (КО), не се препоръчва едновременната им употреба. Инхибирането на КО от фебуксостат може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на тези лекарства, което води до токсичност (вж. точка 4.4). Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с лекарства, които се метаболизират от КО.

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с цитотоксична химиотерапия. Няма данни относно безопасността на фебуксостат по време на цитотоксична терапия.

Теофилин

Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействието с фебуксостат, инхибирането на КО може да причини повишение на нивото на теофилина (инхибиране на метаболизма на теофилина е съобщено при други инхибитори на КО). Поради това се препоръчва повишено внимание, ако тези активни вещества се прилагат едновременно и нивата на теофилина трябва да се мониторира при пациенти, започващи терапия с фебуксостат.

Напроксен и други инхибитори на глюкуронирането

Метаболизмът на фебуксостат зависи от уридин глюкуронил трансферазни (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробеницид, теоретично биха могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора, едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg два пъти дневно, е свързана с повишена експозиция на фебуксостат (C_{max} 28%, AUC 41% и $t_{1/2}$ 26%). При клинични проучвания, употребата на напроксен или други НСПВС/COX-2 инхибитори не е свързана с клинично значимо увеличаване на нежеланите реакции.

Фебуксостат може да се прилага едновременно с напроксен без да е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат или напроксен.

Индуктори на глюкуронирането

Мощни индуктори на UGT ензимите биха могли да доведат до повишен метаболизъм и намалена ефикасност на фебуксостат. Поради това се препоръчва проследяване на пикочната киселина в серума 1-2 седмици след началото на лечение с мощен индуктор на глюкуронирането. Обратно, прекъсване на лечението с индуктор би могло да доведе до повишени плазмени нива на фебуксостат.

Колхицин/индометацин/хидрохлоротиазид /варфарин

Фебуксостат може да се прилага едновременно с колхицин или индометацин, без да е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат или на едновременно прилаганото активно вещество.

Не е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат, когато се прилага с хидрохлоротиазид.

Не е необходимо адаптиране на дозата на варфарин, когато се прилага с фебуксостат. Прилагането на фебуксостат (80 mg или 120 mg веднъж дневно) с варфарин не оказва ефект върху фармакокинетиката на варфарин при здрави доброволци. INR и активността на фактор VII също не се повлияват от едновременното приложение на фебуксостат.

Дезипрамин/CYP2D6 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6 *in vitro*. При проучване при здрави хора, 120 mg ADENURIC дневно е довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамина, CYP2D6 субстрат, показвайки потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху CYP2D6 ензима *in vivo*. Поради това, не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с други CYP2D6 субстрати да изисква адаптиране на дозата на тези съединения.

Антиациди

Установено е, че едновременното приемане на антиацид, съдържащ магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид забавя абсорбцията на фебуксостат (приблизително 1 час) и причинява 32% намаление на C_{max} , но не е наблюдавана значима промяна на AUC. Поради това, фебуксостат може да се приема независимо от употребата на антиацид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от много ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не показват нежелани ефекти на фебуксостат върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фебуксостат се екскретира в кърмата. Експерименталните проучвания при животни показват екскреция на това активно вещество в кърмата и нарушено развитие на сучещите малки. Не може да се изключи риска за кърмачето. Фебуксостат не трябва да се употребява по време на кърмене.

Фертилитет

Репродуктивни проучвания при животни с до 48 mg/kg/ден не показват дозо-зависими нежелани реакции върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на ADENURIC върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употребата на фебуксостат са докладвани сомнолентност, замаяност, парестезия, и замъглено зрение. Пациентите трябва да проявяват повишено внимание преди да шофират, работят с машини или участват в опасни дейности, докато се убедят, че ADENURIC няма да повлияе неблагоприятно изпълнението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4 072 лица, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg) и при постмаркетинговия опит са подагрозни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, обрив и оток. Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки до умерени по тежест. Рядко при постмаркетинговия опит са възникнали сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които са свързани със системни симптоми.

Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) нежелани реакции, възникнали при пациенти на лечение с фебуксостат са изброени по-долу.

При всяко групиране нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при комбинирани фаза 3 дългосрочни продължения на проучвания и постмаркетингов опит

Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта
Нарушения на очите	<u>Редки</u> Замъглено зрение
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести***</u> Подагрозен пристъп

	<u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теглото <u>Редки</u> Понижаване на теглото, повишен апетит, анорексия, хиперлипидемия
Психични нарушения	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние <u>Редки</u> Нервност
Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Главоболие <u>Нечести</u> Замаяност, парестезия, хемипареза, сомнолентност, променен вкус, хипоестезия, хипосмия
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Редки</u> Тинит
Сърдечни нарушения	<u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ
Съдови нарушения	<u>Нечести</u> Хипертония, зачервяване, горещи вълни
Респираторни нарушения	<u>Нечести</u> Диспнея, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	<u>Чести</u> Диария **, гадене <u>Нечести:</u> Абдоминална болка, раздуване на корема, гастроэзофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, констипация, чести изхождания, флатуленция, гастроинтестинален дискомфорт <u>Редки</u> Панкреатит, улцерация в устата
Хепато-билиарни нарушения	<u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция** <u>Нечести</u> Холелитиаза <u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу) <u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, пруритус, обезцветяване на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив <u>Редки</u> Синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем*, генерализиран обрив (сериозен)*, еритем, ексфолиативен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, сърбящ обрив*, еритематозен обрив, морбилиформен обрив, алопеция, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>Нечести</u> Артралгия, артрит, миалгия, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит

	<u>Редки</u> Рабдомиолиза, скованост на ставите, скованост в мускулно-скелетната система
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Нечести</u> Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия <u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит*, неотложни позиви за уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>Нечести</u> Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Чести</u> Едем <u>Нечести</u> Умора, болка в гърдите, усещане на дискомфорт в гръдния кош <u>Редки</u> Жажда
Изследвания	<u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта <u>Редки</u> Повишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромбопластиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта

* Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

** Лекарствено-обусловената неинфекциозна диария и отклонения в чернодробните функционални тестове в обединени фаза 3 проучвания са по-чести при пациенти, лекувани едновременно с колхицин.

*** Вижте точка 5.1 за честота на подагрозни пристъпи в отделни фаза 3 рандомизирани контролирани проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

При пост-маркетинговия опит са възникнали редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, включително синдром на Stevens-Johnson и анафилактична реакция/шок. Синдромът на Stevens-Johnson се характеризира с прогресиращи кожни обриви, свързани с появата на мехури или лезии на лигавицата и възпаление на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтриращи макулопапулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и единично или множествено органно засягане (на черния дроб и бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани скоро след началото на лечението и по време на първите месеци. След това, честотата на подагрозни пристъпи намалява в зависимост от времето. Профилактиката на подагрозни пристъпи е препоръчителна (вж. точка 4.2 и 4.4).

4.9 Предозиране

Пациентите с предозиране трябва да се овладяват със симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, инхибиращи образуването на пикочна киселина, АТС код: M04AA03

Механизъм на действие:

Пикочната киселина е крайният продукт от метаболизма на пурины при хората и се образува по веригата хипоксантин → ксантин → пикочна киселина. Двете стъпки на горните превръщания се катализират от ксантинооксидаза (КО). Фебуксостат е 2-арилтиазолов дериват, който осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочната киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен, не-пуринов селективен инхибитор на КО (НП-СИКО) с *in vitro* K_i стойност на инхибиране по-малка от един наномол. Установено е, че фебуксостат мощно инхибира, както окислената, така и редуцираната форма на КО. При терапевтични концентрации, фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма на пурины или пиримидини, по-специално, гуанин деаминаза, хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пурин нуклеозид фосфоорилаза.

Клинична ефикасност и безопасност:

Ефикасността на ADENURIC е доказана при три основни фаза 3 проучвания (двете основни APEX и FACT проучвания и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу), проведени при 4101 пациенти с хиперурикемия и подагра. При всяко основно фаза 3 проучване, ADENURIC е показал по-добра способност да понижи и поддържа серумните нива на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEX и FACT е съотношението на пациентите, чиито последни 3 месечни серумни нива на пикочната киселина са $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l). В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са налични след издаването на разрешението за употреба на ADENURIC, първичната крайна точка за ефикасност е дяла пациенти, при които серумните нива на пикочната киселина са $<6,0$ mg/dl при последното посещение. Пациенти с органични трансплантати не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.2).

APEX проучване: Алопуринол и плацебо контролирано проучване за ефикасност на фебуксостат (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) (APEX) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1 072) са рандомизирани: плацебо (n=134), ADENURIC 80 mg веднъж дневно (n=267), ADENURIC 120 mg веднъж дневно (n=269), ADENURIC 240 mg веднъж дневно (n=134) или алопуринол (300 mg веднъж дневно [n=258] при пациенти с изходен серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl или 100 mg веднъж дневно [n=10] при пациенти с изходен серумен креатинин $>1,5$ mg/dl и $\leq 2,0$ mg/dl). Двеста и четиридесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчаната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

Проучването APEX показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с ADENURIC 80 mg веднъж дневно и ADENURIC 120 mg веднъж дневно *срещу* рамената на лечение с конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), понижавайки sUA под 6 mg/dl (357 μ mol/l) (вж. таблица 2 и фигура 1).

FACT проучване: Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (FACT) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, 52-седмично проучване. Седемстотин и шестдесет (760) пациенти са рандомизирани: ADENURIC 80 mg веднъж дневно (n=256), ADENURIC 120 mg веднъж дневно (n=251) или алопуринол 300 mg веднъж дневно (n=253).

Проучването FACT показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с ADENURIC 80 mg и ADENURIC 120 mg веднъж дневно срещу рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg, понижавайки и поддържайки sUA под 6 mg/dl (357 μ mol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите от първичните крайни точки за ефикасност:

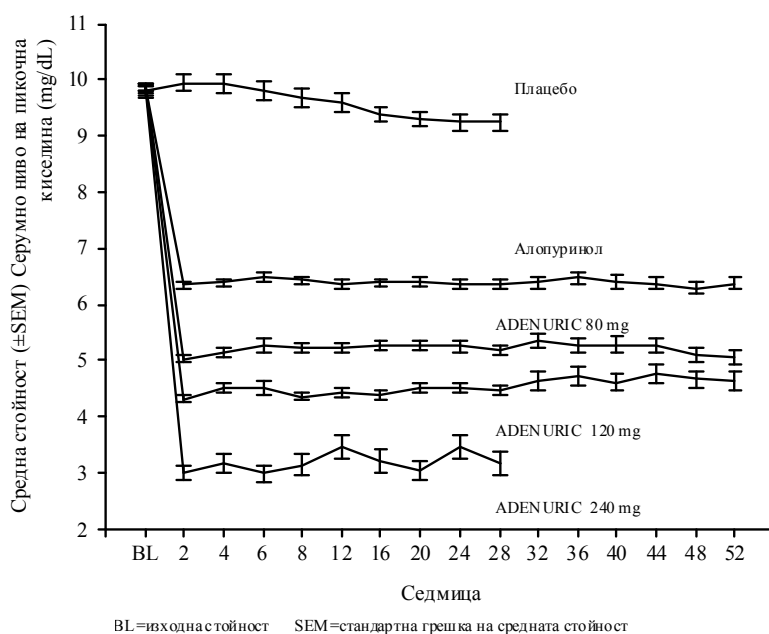
Таблица 2
Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина <6,0 mg/dl (<357 μ mol/l)
Последни 3 месечни визити

Проучване	ADENURIC 80 mg веднъж дневно	ADENURIC 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300 / 100 mg веднъж дневно ¹
APEX (28 седмици)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 седмици)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Комбинирани резултати	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ резултатите при хора, получаващи или 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със серумен креатинин >1,5 и \leq 2,0 mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509) са събрани за анализите.
* p < 0,001 срещу алопуринол, # p < 0,001 срещу 80 mg

Способността на ADENURIC да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) е отбелязано при визитата на Седмица 2 и е поддържано по време на цялото лечение. Средните серумни нива на пикочната киселина във времето при всяка група на лечение от двете основни фаза 3 проучвания са показани на фигура 1.

Фигура 1 Средни серумни нива на пикочна киселина, в обединени основни фаза 3 проучвания



Забележка: 509 пациенти получават алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин >1,5 и <2,0 mg/dl получават доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268 при проучването APEX).

240 mg фебуксостат са използвани за оценка на безопасността на фебуксостат при два пъти най-високата препоръчвана доза.

Проучване CONFIRMS: проучването CONFIRMS е фаза 3, рандомизирано, контролирано, 26-седмично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на фебуксостат 40 mg и 80 mg в сравнение с алопуринол 300 mg или 200 mg при пациенти с подагра и хиперурикемия. Две хиляди двеста шестдесет и девет (2269) пациента са рандомизирани на: ADENURIC 40 mg веднъж дневно (n=757), ADENURIC 80 mg веднъж дневно (n=756) или алопуринол 300/200 mg веднъж дневно (n=756). Най-малко 65% от пациентите са с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна по време на 26-седмичния период.

Дялът пациенти със серумни нива на пикочна киселина < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) при последното посещение е съответно 45% за 40 mg фебуксостат, 67% за фебуксостат 80 mg и 42% за алопуринол 300/200 mg.

Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с бъбречно увреждане

Проучването APEx оценява ефикасността при 40 пациенти с бъбречно увреждане (т.е., изходна стойност на серумен креатинин > 1,5 mg/dl и \leq 2,0 mg/dl). При хора с бъбречно увреждане, рандомизирани на алопуринол, пределната доза е 100 mg веднъж дневно. ADENURIC достига първичната крайна точка за ефикасност при 44% (80 mg веднъж дневно), 45% (120 mg веднъж дневно) и 60% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 0% при групите на алопуринол 100 mg веднъж дневно и плацебо.

Няма клинично значими разлики в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина при здрави хора, независимо от тяхната бъбречна функция (58% в групата с нормална бъбречна функция и 55% в групата с тежка бъбречна дисфункция).

Анализ на пациентите с подагра и бъбречно увреждане, проспективно определен в проучването CONFIRMS, показва, че фебуксостат е сигнификантно по-ефективен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6 mg/dl в сравнение с алопуринол 300 mg/200 mg при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65% от проучваните пациенти).

Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с sUA \geq 10 mg/dl

Приблизително 40% от пациентите (обединени от APEx и FACT) имат изходна стойност sUA of \geq 10 mg/dl. В тази подгрупа ADENURIC достига първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl при последните три посещения) при 41% (80 mg веднъж дневно), 48% (120 mg веднъж дневно) и 66% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 9% в групата на алопуринол 300 mg/100 mg веднъж дневно и 0% в групата на плацебо.

В проучването CONFIRMS дялът на пациентите, които достигат до първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl при последното посещение) за пациенти с начални серумни нива на пикочната киселина > 10 mg/dl лекувани с фебуксостат 40 mg веднъж дневно е 27% (66/249), с фебуксостат 80 mg веднъж дневно е 49% (125/254) и с алопуринол 300 mg/200 mg веднъж дневно е 31% (72/230).

Клинични резултати: Дял на пациентите, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп

Проучване APEx: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Пристъпите се увеличават след профилактичния период и постепенно намаляват с времето. Между 46% и 55% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. седмица до 28. седмица. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмица 24-28) се наблюдават при 15% (фебуксостат 80, 120 mg), 14% (алопуринол 300 mg) и 20% (плацебо) от лицата.

Проучване FACT: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо двете групи лекувани с фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). След 8-седмичния профилактичен период, честотата на пристъпи се увеличава и след това постепенно намалява с времето (64% и 70% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. до 52. седмица). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6-8% (фебуксостат 80 mg, 120 mg) и 11% (алопуринол 300 mg) от лицата.

Делът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (APEX и FACT проучвания) е числено по-ниско в групите, които след изходното ниво са достигнали средно ниво на урати в серума <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl или <4,0 mg/dl, сравнени с групата, която след изходното ниво е достигнала средно ниво на урати в серума $\geq 6,0$ mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали Седмица 20 - Седмица 24 до Седмица 49 - 52).

По време на проучването CONFIRMS, процентът пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи (ден 1 на месец 6) е 31% и 25% съответно за групите на фебуксостат 80 mg и алопуринол. Не се наблюдава разлика в дяла пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи в групите на фебуксостат 80 mg и 40 mg.

Дългосрочни, отворени, разширени проучвания

Проучване EXCEL (C02-021): проучването EXCEL е три-годишно фаза 3, отворено, многоцентрово, рандомизирано, алопуринол-контролирано, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили основните фаза 3 проучвания (APEX или FACT). Общо са включени 1086 пациенти: ADENURIC 80 mg веднъж дневно (n=649), ADENURIC 120 mg веднъж дневно (n=292) или allopurinol 300/100 mg веднъж дневно (n=145). Около 69% от пациентите не изискват промени в лечението за постигане на крайно стабилно лечение. Пациенти с 3 последователни серумни нива на пикочната киселина >6,0 mg/dl отпадат. Серумните нива на пикочна киселина се поддържат във времето (т.е. 91% и 93% от пациентите на начално лечение съответно с фебуксостат 80 mg и 120 mg са със серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl на 36 месец).

Тригодишни данни показват намаляване на честотата на подагрозни пристъпи като по-малко от 4% от пациентите са се нуждаели от лечение на пристъп (т.е. повече от 96% от пациентите не са имали нужда от лечение на пристъп) през Месец 16-24 и Месец 30-36.

46% и 38% от пациентите на крайно стабилно лечение съответно с фебуксостат 80 или 120 mg веднъж дневно са с пълно разнасяне на първична палпаторна тофа от изходно ниво до крайното посещение.

Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно, фаза 2, отворено, многоцентрово, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили 4-седмично двойно-сляпо дозиране на фебуксостат в проучването TMX-00-004. Включени са 116 пациенти, които получават начално фебуксостат 80 mg веднъж дневно. При 62% от пациентите не се изисква коригиране на дозата за поддържане на серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl, а при 38% от пациентите се изисква коригиране на дозата за достигане на стабилна крайна доза.

Дялът пациенти със серумни нива на пикочната киселина <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) на последното посещение е по-голям от 80% (81-100%) за всяка от дозите фебуксостат.

По време на фаза 3 клинични проучвания са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Степените на отклоненията са подобни на степените, съобщени при алопуринол (4,2%) (вж. точка 4.4). Повишени стойности на TSH (>5,5 μ IU/ml) са наблюдавани при пациенти на дългосрочно лечение с фебуксостат (5,5%) и пациенти на алопуринол (5,8%) при дългосрочни открити разширени проучвания (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави хора, максималните плазмени концентрации (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на фебуксостат се увеличават пропорционално на дозата след еднократно и многократно прилагане на 10 mg до 120 mg. При дози между 120 mg и 300 mg, се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата увеличение на AUC на фебуксостат. Няма кумулиране, което може да бъде оценено, при прилагане на дози от 10 mg до 240 mg всеки 24 часа. Фебуксостат има привиден среден терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) около 5 до 8 часа.

Популационни фармакокинетични/фармакодинамични анализи са проведени при 211 пациенти с хиперурикемия и подагра, лекувани с ADENURIC 40-240 mg веднъж дневно. Като цяло, фармакокинетичните параметри на фебуксостат, оценени чрез тези анализи съответстват на тези, получени при здрави хора, което показва, че здравите хора са представителни за фармакокинетична/фармакодинамична оценка при популацията пациенти с подагра.

Абсорбция

Фебуксостат се абсорбира бързо (t_{max} 1,0-1,5 h) и добре (най-малко 84%). След еднократно или многократно перорално прилагане на 80 и 120 mg един път дневно, C_{max} е съответно приблизително 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ и 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Абсолютната бионаличност на таблетната форма на фебуксостат не е проучена.

След многократно перорално прилагане на 80 mg един път дневно или еднократно прилагане на 120 mg с храна, богатата на мазнини, има 49% и 38% понижение на C_{max} и съответно 18% и 16% намаляване на AUC. Обаче, при изследване (многократно прилагане на 80 mg) не е наблюдавана клинично значима промяна в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина. Следователно, ADENURIC може да се приема независимо от храната.

Разпределение

Привидният обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) на фебуксостат е в диапазон от 29 до 75 l след перорални дози от 10-300 mg. Свързването на фебуксостат с плазмените протеини е приблизително 99,2%, (главно с албумин) и е постоянно в диапазона на концентрацията, постигната с дози от 80 и 120 mg. Свързването с плазмените протеини на активните метаболити е в диапазон от 82% до 91%.

Биотрансформация

Фебуксостат се метаболизира екстензивно чрез конюгацията чрез уридин дисфосфат глюкуронозилтрансферазната (UDPGT) ензимна система и оксидиране чрез цитохром P450 (CYP) системата. Установени са четири фармакологично активни хидроксил метаболити, три от които се намират в плазмата при хора. *In vitro* проучвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че тези оксидативни метаболити са образуват главно от CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостат глюкуронид се образува главно от UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

Елиминиране

Фебуксостат се елиминира по чернодробен и бъбречен път. След 80 mg перорална доза ^{14}C -белязан фебуксостат, приблизително 49% от дозата се възтановява в урината като: непроменен фебуксостат (3%), ацил глюкуронидът на активното вещество (30%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (13%) и други неизвестни метаболити (3%). Като допълнение към уринарната екскреция, приблизително 45% от дозата се възтановява във фецеса като: непроменен фебуксостат (12%), ацил глюкуронидът на активното вещество (1%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (25%) и други неизвестни метаболити (7%).

Бъбречно увреждане

След многократно перорално прилагане на 80 mg ADENURIC при пациенти с леко, умерено или тежка степен на бъбречно увреждане, C_{max} на фебуксостат не се променя в сравнение с хора

с нормална бъбречна функция. Средната обща AUC на фебуксостат се увеличава приблизително 1,8-кратно от 7,5 µg·h/ml в групата с нормална бъбречна функция до 13,2 µg·h/ml в групата с тежко нарушена бъбречна функция. C_{max} и AUC на активните метаболити се увеличава съответно 2- и 4-кратно. Независимо от това, не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

След многократно перорални прилагане на 80 mg ADENURIC при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане, C_{max} и AUC на фебуксостат и на неговите метаболити не се променят значимо, в сравнение с хора с нормална чернодробна функция. Не са проведени проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

Възраст

Не са наблюдавани значими промени в AUC на фебуксостат или на неговите метаболити след многократно перорално прилагане на ADENURIC при хора в старческа възраст, в сравнение с по-млади здрави хора.

Пол

След многократно перорално прилагане на ADENURIC, C_{max} и AUC са съответно 24% и 12% по-високи при жени, отколкото при мъже. Обаче, коригираните спрямо теглото C_{max} и AUC са подобни при двата пола. Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефекти при неклиничните проучвания се наблюдават главно при експозиции, които надвишават максималната експозиция при хора.

Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета

При мъжки плъхове статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходноклетъчен папилом и карцином) е установено само във връзка с ксантинови камъни в групата на високи дози, приблизително 11 пъти експозицията при хора. Няма значимо увеличение на друг тип тумор нито при мъжките, нито при женските мишки или плъхове. Тези находки се считат за последствие от видово специфичния пуринов метаболизъм и състава на урината, и без значение за клиничната употреба.

Стандартен набор от тестове за генотоксичност не показва биологично свързани генотоксични ефекти на фебуксостат.

Установено е, че перорални дози до 48 mg/kg/дневно фебуксостат нямат ефект върху фертилитета и репродуктивната дейност на мъжки и женски плъхове.

Няма данни за увреден фертилитет, тератогенни ефекти или увреждане на фетуса, дължащи се на фебуксостат. При високи дози е наблюдавана токсичност при майката, придружена от намаление на индекса на отбиване и забавено развитие на поколението при плъхове при приблизително 4,3 пъти експозицията при хора. Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове, при приблизително 4,3 пъти експозицията при хора и бременни зайци при приблизително 13 пъти експозицията при хора не показват тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден хидратиран

Таблетна обвивка:

Орадры II, жълт, 85F42129 съдържащ:
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен (Aclar/PVC/Алуминий) блистер от 14 таблетки.

ADENURIC 80 mg се предлага в опаковки от 14, 28, 42, 56, 84 и 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/447/001
EU/1/08/447/002
EU/1/08/447/005
EU/1/08/447/006
EU/1/08/447/007
EU/1/08/447/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 21 април, 2008 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADENURIC 120 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (febuxostat).

Помощно (и) вещество (а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 114,75 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълти до жълти филмирани таблетки с форма на капсула, с гравирано "120" от едната страна.

ADENURIC е показан при възрастни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хронична хиперурикемия при състояния, при които вече е настъпило отлагане на урати (включително анамнеза или наличие на тофи и/или подагрозен артрит).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза ADENURIC е 80 mg един път дневно, независимо от храната. Ако пикочната киселина в серума е $> 6 \text{ mg/dl}$ ($357 \mu\text{mol/l}$) след 2-4 седмици, може да се обмисли прилагането ADENURIC 120 mg един път дневно.

ADENURIC действа достатъчно бързо, което позволява повторно изследване на пикочната киселина в серума след 2 седмици. Терапевтичната цел е да се понижи и поддържа пикочната киселина в серума под 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Препоръчва се най-малко 6 месеца профилактика на подагрозен пристъп (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$, вж. точка 5.2) не са напълно оценени.

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Ефикасността и безопасността на фебуксостат при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh Class C) не са проучвани.

Препоръчителната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане е 80 mg. Има ограничена информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ADENURIC при деца под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

ADENURIC трябва да се приема през устата и може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. също точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания

Не се препоръчва лечение с фебуксостат при пациенти с исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност.

Значително по-голяма честота на докладвани от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития (определени крайни тпочки от Anti-Platelet Trialists' Collaboration (АРТС), включително сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт), са наблюдавани в общата група на фебуксостат, в сравнение с групата на алопуринол, в проучванията APEX и FACT (1,3 спрямо 0,3 събития за 100 пациентогодини(ПГ)), но не в проучването CONFIRS (вж. точка 5.1 за подробна информация за проучванията). Честотата на докладваните от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития в комбинираните Фаза 3 проучвания (APEX, FACT и CONFIRMS проучвания) е 0,7 спрямо 0,6 събития за 100 ПГ. В дългосрочни продължения на проучванията, честотата на АРТС събития, докладвани от изследователите, е съответно 1,2 и 0,6 събития за 100 ПГ за фебуксостат и алопуринол. Не са открити статистически значими разлики и не е установена причино-следствена връзка с фебуксостат. Сред тези пациенти, установени рискови фактори са минали заболявания като атеросклеротична болест и/или миокарден инфаркт и/или застойна сърдечна недостатъчност.

Алергия към лекарствения продукт/свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит рядко са докладвани сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително животозастрашаващите Синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок. В повечето случаи, тези реакции възникват по време на първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти са съобщили за бъбречно увреждане и/или предшестваща свръхчувствителност към алопуринол.

Сериозните реакции на свръхчувствителност се свързват в някои случаи на бъбречно и чернодробно увреждане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за симптоми на алергични реакции/реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Лечението с фебуксостат трябва веднага да бъде спряно, ако възникнат сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, тъй като ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза. Ако пациент е развил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, лечението с фебуксостат не трябва никога да бъде започвано отново при този пациент.

Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)

Лечението с фебуксостат не трябва да се започва преди острата подагрозна криза да е напълно отзвучала. Подагрозни пристъпи могат да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от

тъканните депа (вж. точка 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъпа с НСПВС или колхицин (вж. точка 4.2). Ако настъпи подагрозен пристъп по време на лечение с фебуксостат, то не трябва да се преустановява. Подагрозният пристъп трябва да се овладее едновременно, по начин подходящ за отделния пациент. Продължителното лечение с фебуксостат намалява честотата и силата на подагрозните пристъпи.

Отлагане на ксантин

При пациенти със силно повишена скорост на образуване на урати (напр. злокачествено заболяване и неговото лечение, синдром на Lesch-Nyhan) абсолютната концентрация на ксантин в урината може, в редки случаи, да се повиши достатъчно и да доведе до отлагане в пикочните пътища. Поради липса на опит с фебуксостат, употребата му при тези популации не се препоръчва.

Меркаптопурин/азатиоприн

Не се препоръчва употребата на фебуксостат при пациенти, лекувани едновременно с меркаптопурин/азатиоприн. Когато комбинацията не може да се избегне пациентите трябва стриктно да се наблюдават. Препоръчва се намаляване на дозите на меркаптопурин или азатиоприн, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точка 4.5).

Реципиенти на органни присадки

Поради липсата на опит при реципиенти на органни присадки, не се препоръчва употребата на фебуксостат при такива пациенти (вж. точка 5.1).

Теофилин

Фебуксостат трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с теофилин и нивата на теофилин трябва да се проследяват при пациенти, започващи терапия с фебуксостат (вж. точка 4.5).

Чернодробни нарушения

По време на обединените фаза 3 клинични проучвания са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Чернодробен функционален тест се препоръчва преди започване на терапия с фебуксостат и периодично след това, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

Тироидни заболявания

Повишени стойности на TSH (>5,5 μ IU/ml) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5%) при дългосрочни отворени разширени проучвания. Налага се повишено внимание, когато фебуксостат се употребява при пациенти с нарушена тироидна функция (вж. точка 5.1).

Лактоза

Таблетките фебуксостат съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Меркаптопурин/азатиоприн

Въз основа на механизма на действие на фебуксостат, инхибиране на ксантин оксигеназа (КО), не се препоръчва едновременната им употреба. Инхибирането на КО от фебуксостат може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на тези лекарства, което води до токсичност (вж. точка 4.4). Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с лекарства, които се метаболизират от КО.

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с цитотоксична химиотерапия. Няма данни относно безопасността на фебуксостат по време на цитотоксична терапия.

Теофилин

Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействието с фебуксостат, инхибирането на КО може да причини повишение на нивото на теофилина (инхибиране на метаболизма на теофилина е съобщено при други инхибитори на КО). Поради това се препоръчва повишено внимание, ако тези активни вещества се прилагат едновременно и нивата на теофилина трябва да се мониторира при пациенти, започващи терапия с фебуксостат.

Напроксен и други инхибитори на глюкуронирането

Метаболизмът на фебуксостат зависи от уридин глюкуринил трансферазни (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробеницид, теоретично биха могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора, едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250mg два пъти дневно, е свързана с повишена експозиция на фебуксостат (C_{max} 28%, AUC 41% и $t_{1/2}$ 26%). При клинични проучвания, употребата на напроксен или други НСПВС/COX-2 инхибитори не е свързана с клинично значимо увеличаване на нежеланите реакции.

Фебуксостат може да се прилага едновременно с напроксен без да е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат или напроксен.

Индуктори на глюкуронирането

Мощни индуктори на UGT ензимите биха могли да доведат до повишен метаболизъм и намалена ефикасност на фебуксостат. Поради това се препоръчва проследяване на пикочната киселина в серума 1-2 седмици след началото на лечение с мощен индуктор на глюкуронирането. Обратно, прекъсване на лечението с индуктор би могло да доведе до повишени плазмени нива на фебуксостат.

Колхицин/индометацин/хидрохлоротиазид /варфарин

Фебуксостат може да се прилага едновременно с колхицин или индометацин, без да е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат или на едновременно прилаганото активно вещество.

Не е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат, когато се прилага с хидрохлоротиазид.

Не е необходимо адаптиране на дозата на варфарин, когато се прилага с фебуксостат. Прилагането на фебуксостат (80 mg или 120 mg веднъж дневно) с варфарин не оказва ефект върху фармакокинетиката на варфарин при здрави доброволци. INR и активността на фактор VII също не се повлияват от едновременното приложение на фебуксостат.

Дезипрамин/CYP2D6 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6 *in vitro*. При проучване при здрави хора, 120 mg ADENURIC дневно е довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамина, CYP2D6 субстрат, показвайки потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху CYP2D6 ензима *in vivo*. Поради това, не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с други CYP2D6 субстрати да изисква адаптиране на дозата на тези съединения.

Антиациди

Установено е, че едновременното приемане на антиацид, съдържащ магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид забавя абсорбцията на фебуксостат (приблизително 1 час) и причинява 32% намаление на C_{max} , но не е наблюдавана значима промяна на AUC. Поради това, фебуксостат може да се приема независимо от употребата на антиацид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от много ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не показват нежелани ефекти на фебуксостат върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фебуксостат се екскретира в кърмата. Експерименталните проучвания при животни показват екскреция на това активно вещество в кърмата и нарушено развитие на сучещите майки. Не може да се изключи риска за кърмачето. Фебуксостат не трябва да се употребява по време на кърмене.

Фертилитет

Репродуктивни проучвания при животни с до 48 mg/kg/ден не показват дозо-зависими нежелани реакции върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на ADENURIC върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употребата на фебуксостат са докладвани сомнолентност, замаяност, парестезия и замъглено зрение. Пациентите трябва да проявяват повишено внимание преди да шофират, работят с машини или участват в опасни дейности, докато се убедят, че ADENURIC няма да повлияе неблагоприятно изпълнението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4 072 лица, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg) и при постмаркетинговия опит са подагрозни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, обрив и оток. Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки до умерени по тежест. Рядко при постмаркетинговия опит са възникнали сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които са свързани със системни симптоми.

Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) нежелани реакции, възникнали при пациенти на лечение с фебуксостат са изброени по-долу.

При всяко групиране нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при комбинирани фаза 3 дългосрочни продължения на проучвания и постмаркетингов опит

Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта
Нарушения на очите	<u>Редки</u> Замъглено зрение
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести***</u> Подагрозни пристъпи

	<p><u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теглото</p> <p><u>Редки</u> Понижаване на теглото, повишен апетит, анорексия, хиперлипидемия</p>
Психични нарушения	<p><u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние</p> <p><u>Редки</u> Нервност</p>
Нарушения на нервната система	<p><u>Чести</u> Главоболие</p> <p><u>Нечести</u> Замаяност, парестезия, хемипареза, сомнолентност, променен вкус, хипоестезия, хипосмия</p>
Нарушения на ухото и лабиринта	<p><u>Редки</u> Тинит</p>
Сърдечни нарушения	<p><u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ</p>
Съдови нарушения	<p><u>Нечести</u> Хипертония, зачервяване, горещи вълни</p>
Респираторни нарушения	<p><u>Нечести</u> Диспнея, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, кашлица</p>
Стомашно-чревни нарушения	<p><u>Чести</u> Диария**, гадене</p> <p><u>Нечести:</u> Абдоминална болка, раздуване на корема, гастроэзофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, констипация, чести изхождания, флатуленция, гастроинтестинален дискомфорт</p> <p><u>Редки</u> Панкреатит, улцерация в устата</p>
Хепато-билиарни нарушения	<p><u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция**</p> <p><u>Нечести</u> Холелитиаза</p> <p><u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*</p>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p><u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу)</p> <p><u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, пруритус, обезцветяване на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив</p> <p><u>Редки</u> Синдром на Stevens-Johnson , ангиоедем*, генерализиран обрив (сериозен)*, еритема, ексфолиативен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, сърбящ обрив*, еритематозен обрив, морбилиформен обрив, алоpecia, хиперхидроза</p>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<p><u>Нечести</u> Артралгия, артрит, миалгия, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит</p> <p><u>Редки</u></p>

	Рабдомиолиза, скованост на ставите, скованост в мускулно-скелетната система
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Нечести</u> Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия <u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит*, неотложни позиви за уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>Нечести</u> Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Чести</u> Едем <u>Нечести</u> Умора, едем, болка в гърдите, усещане на дискомфорт в гърдния кош <u>Редки</u> Жажда
Изследвания	<u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта <u>Редки</u> Повишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромболопластиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта

* Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

** Лекарствено-обусловената неинфекциозна диария и отклонения в чернодробните функционални тестове в обединени фаза 3 проучвания са по-чести при пациенти, лекувани едновременно с колхицин

*** Вижте точка 5.1 за честота на подагрозни пристъпи в отделни фаза 3 рандомизирани контролирани проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

При пост-маркетинговия опит са възникнали редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, включително синдром на Stevens-Johnson и анафилактична реакция/шок. Синдромът на Stevens-Johnson се характеризира с прогресиращи кожни обриви, свързани с появата на мехури или лезии на лигавицата и възпаление на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтриращи макулопапулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и единично или множествено органно засягане (на черния дроб или бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани кат скоро след началото на лечението и по време на първите месеци. След това, честотата на подагрозни пристъпи намалява в зависимост от времето. Профилактиката на подагрозни пристъпи е препоръчителна (вж. точка 4.2 и 4.4).

4.9 Предозиране

Пациентите с предозиране трябва да се овладяват със симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, инхибиращи образуването на пикочна киселина, АТС код: M04AA03

Механизъм на действие

Пикочната киселина е крайният продукт от метаболизма на пурины при хората и се образува по веригата хипоксантин → ксантин → пикочна киселина. Двете стъпки на горните превръщания се катализират от ксантиноксидаза (КО). Фебуксостат е 2-арилтиазолов дериват, който осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочната киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен, не-пуринов селективен инхибитор на КО (НП-СИКО) с *in vitro* K_i стойност на инхибиране по-малка от един наномол. Установено е, че фебуксостат мощно инхибира, както окислената, така и редуцираната форма на КО. При терапевтични концентрации, фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма на пурины или пиримидини, по-специално, гуанин деаминаза, хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пурин нуклеозид фосфорилаза.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ADENURIC е доказана при три основни фаза 3 проучвания (двете основни APEX и FACT проучвания и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу), проведени при 4101 пациенти с хиперурикемия и подагра. При всяко основно фаза 3 проучване, ADENURIC е показал по-добра способност да понижи и поддържа серумните нива на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEX и FACT е съотношението на пациентите, чиито последни 3 месечни серумни нива на пикочната киселина са $< 6,0 \text{ mg/dl}$ ($357 \mu\text{mol/l}$). В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са налични след издаването на разрешението за употреба на ADENURIC, първичната крайна точка за ефикасност е дяла пациенти, при които серумните нива на пикочната киселина са $< 6,0 \text{ mg/dl}$ при последното посещение. Пациенти с органични трансплантати не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.2).

APEX проучване: Алопуринол и плацебо контролирано проучване на фебуксостат (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) (APEX) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1072) са рандомизирани: плацебо ($n=134$), ADENURIC 80 mg веднъж дневно ($n=267$), ADENURIC 120 mg веднъж дневно ($n=269$), ADENURIC 240 mg веднъж дневно ($n=134$) или алопуринол (300 mg веднъж дневно [$n=258$] при пациенти с изходен серумен креатинин $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ или 100 mg веднъж дневно [$n=10$] при пациенти с изходен серумен креатинин $> 1,5 \text{ mg/dl}$ и $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$). Двеста и четиридесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчаната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

Проучването APEX показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с ADENURIC 80 mg веднъж дневно и ADENURIC 120 mg веднъж дневно *срещу рамената на лечение с* конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg ($n = 258$) /100 mg ($n = 10$), понижавайки sUA под 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (вж. таблица 2 и фигура 1).

FACT проучване: Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (FACT) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, 52-седмично проучване. Седемстотин и шестдесет (760) пациенти са рандомизирани: ADENURIC 80 mg веднъж дневно ($n=256$), ADENURIC 120 mg веднъж дневно ($n=251$) или алопуринол 300 mg веднъж дневно ($n=253$).

Проучването FACT показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с ADENURIC 80 mg и ADENURIC 120 mg веднъж дневно срещу рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg, понижавайки и поддържайки sUA под 6 mg/dl (357 μ mol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите от първичните крайни точки за ефикасност:

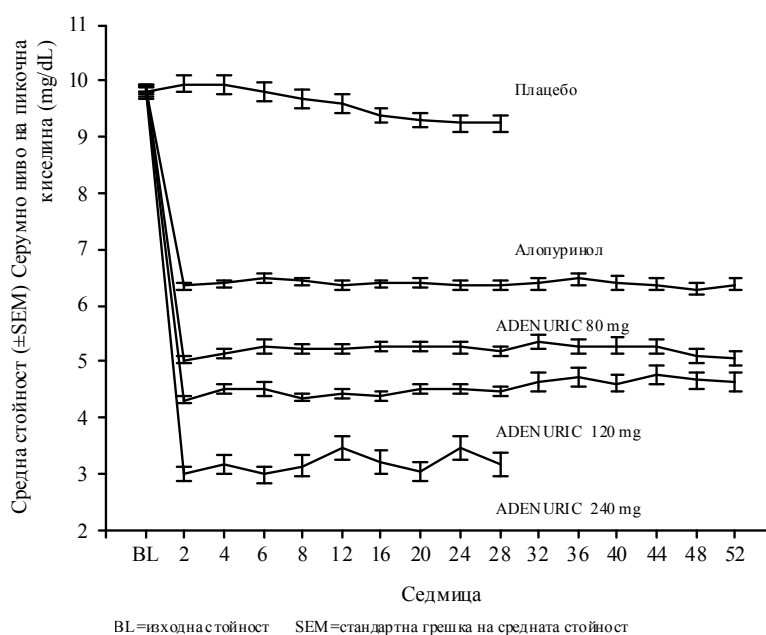
Таблица 2
Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина <6,0 mg/dl (<357 μ mol/l)
Последни 3 месечни визити

Проучване	ADENURIC 80 mg веднъж дневно	ADENURIC 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300 / 100 mg веднъж дневно ¹
APEX (28 седмици)	48%* (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 седмици)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Комбинираните резултати	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

резултати при хора, получаващи или 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със серумен креатинин >1,5 и \leq 2,0 mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509) са събрани за анализите.
* p < 0,001 срещу алопуринол, # p < 0,001 срещу 80 mg

Способността на ADENURIC да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) е отбелязано при визитата на Седмица 2 и е поддържано по време на цялото лечение. Средните серумни нива на пикочната киселина във времето при всяка група на лечение от двете основни фаза 3 проучвания са показани на фигура 1.

Фигура 1 Средни серумни нива на пикочна киселина, в обединени основни фаза 3 проучвания



Забележка: 509 пациенти получават алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин >1,5 и <2,0 mg/dl получават доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268 при проучването APEX).

240 mg фебуксостат са използвани за оценка на безопасността на фебуксостат при два пъти най-високата препоръчвана доза.

Проучване CONFIRMS: проучването CONFIRMS е фаза 3, рандомизирано, контролирано, 26-седмично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на фебуксостат 40 mg и 80 mg в сравнение с алопуринол 300 mg или 200 mg при пациенти с подагра и хиперурикемия. Две хиляди двеста шестдесет и девет (2269) пациента са рандомизирани на: ADENURIC 40 mg веднъж дневно (n=757), ADENURIC 80 mg веднъж дневно (n=756) или алопуринол 300/200 mg веднъж дневно (n=756). Най-малко 65% от пациентите са с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна по време на 26-седмичния период.

Дялът пациенти със серумни нива на пикочна киселина < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) при последното посещение е съответно 45% за 40 mg фебуксостат, 67% за фебуксостат 80 mg и 42% за алопуринол 300/200 mg.

Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с бъбречно увреждане

Проучването APEx оценява ефикасността при 40 пациенти с бъбречно увреждане (т.е. изходна стойност на серумен креатинин > 1,5 mg/dl и ≤2,0 mg/dl). При хора с бъбречно увреждане, рандомизирани на алопуринол, пределната доза е 100 mg веднъж дневно. ADENURIC достига първичната крайна точка за ефикасност при 44% (80 mg веднъж дневно), 45% (120 mg веднъж дневно) и 60% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 0% при групите на алопуринол 100 mg веднъж дневно и плацебо.

Няма клинично значими разлики в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина при здрави хора, независимо от тяхната бъбречна функция (58% в групата с нормална бъбречна функция и 55% в групата с тежка бъбречна дисфункция).

Анализ на пациентите с подагра и бъбречно увреждане, проспективно определен в проучването CONFIRMS, показва, че фебуксостат е сигнификантно по-ефективен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6 mg/dl в сравнение с алопуринол 300 mg/200 mg при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65% от проучваните пациенти).

Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с sUA ≥ 10 mg/dl

Приблизително 40% от пациентите (обединени от APEx и FACT) имат изходна стойност sUA of ≥ 10 mg/dl. В тази подгрупа ADENURIC достига първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl при последните три посещения) при 41% (80 mg веднъж дневно), 48% (120 mg веднъж дневно) и 66% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 9% в групата на алопуринол 300 mg/100 mg веднъж дневно и 0% в групата на плацебо групите.

В проучването CONFIRMS дялът на пациентите, които достигат до първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl при последното посещение) за пациенти с начални серумни нива на пикочната киселина > 10 mg/dl лекувани с фебуксостат 40 mg веднъж дневно е 27% (66/249), с фебуксостат 80 mg веднъж дневно е 49% (125/254) и с алопуринол 300 mg/200 mg веднъж дневно е 31% (72/230).

Клинични резултати: Дял на пациентите, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп

Проучване APEx: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Пристъпите се увеличават след профилактичния период и постепенно намаляват с времето. Между 46% и 55% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. седмица до 28. седмица. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмица 24-28) се наблюдават при 15% (фебуксостат 80, 120 mg), 14% (алопуринол 300 mg) и 20% (плацебо) от лицата.

Проучване FACT: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо двете групи лекувани с фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). След 8-седмичния профилактичен период, честотата на пристъпи се увеличава и след това постепенно намалява с времето (64% и 70% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. до 52. седмица). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6-8% (фебуксостат 80 mg, 120 mg) и 11% (алопуринол 300 mg) от лицата.

Делът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (APEX и FACT проучвания) е числено по-ниско в групите, които след изходното ниво са достигнали средно ниво на урати в серума <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl или <4,0 mg/dl, сравнени с групата, която след изходното ниво е достигнала средно ниво на урати $\geq 6,0$ mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали Седмица 20- Седмица 24 до Седмица 49 - 52).

По време на проучването CONFIRMS, процентът пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи (ден 1 на месец 6) е 31% и 25% съответно за групите на фебуксостат 80 mg и алопуринол. Не се наблюдава разлика в дяла пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи в групите на фебуксостат 80 mg и 40 mg.

Дългосрочни, отворени, разширени проучвания

Проучване EXCEL (C02-021): проучването EXCEL е три-годишно фаза 3, отворено, многоцентрово, рандомизирано, алопуринол-контролирано, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили основните фаза 3 проучвания (APEX или FACT). Общо са включени 1086 пациенти: ADENURIC 80 mg веднъж дневно (n=649), ADENURIC 120 mg веднъж дневно (n=292) или allopurinol 300/100 mg веднъж дневно (n=145). Около 69% от пациентите не изискват промени в лечението за постигане на крайно стабилно лечение. Пациенти с 3 последователни серумни нива на пикочната киселина >6,0 mg/dl отпадат. Серумните нива на пикочна киселина се поддържат във времето (т.е. 91% и 93% от пациентите на начално лечение съответно с фебуксостат 80 mg и 120 mg са със серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl на 36 месец).

Тригодишни данни показват намаляване на честотата на подагрозни пристъпи като по-малко от 4% от пациентите са се нуждаели от лечение на пристъп (т.е. повече от 96% от пациентите не са имали нужда от лечение на подагрозен пристъп) през Месец 16-24 и Месец 30-36.

46% и 38% от пациентите на крайно стабилно лечение съответно с фебуксостат 80 или 120 mg веднъж дневно са с пълно разнасяне на първична палпаторна тофа от изходно ниво до крайното посещение.

Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно, фаза 2, отворено, многоцентрово, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили 4-седмично двойно-сляпо дозиране на фебуксостат в проучването TMX-00-004. Включени са 116 пациенти, които получават начално фебуксостат 80 mg веднъж дневно. При 62% от пациентите не се изисква коригиране на дозата за поддържане на серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl, а при 38% от пациентите се изисква коригиране на дозата за достигане на стабилна крайна доза.

Дялът пациенти със серумни нива на пикочната киселина <6,0 mg/dl (357 μ mol/l) на последното посещение е по-голям от 80% (81-100%) за всяка от дозите фебуксостат.

По време на фаза 3 клинични проучвания са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Степените на отклоненията са подобни на степените, съобщени при алопуринол (4,2%) (вж. точка 4.4). Повишени стойности на TSH (>5,5 μ IU/ml) са наблюдавани при пациенти на дългосрочно лечение с фебуксостат (5,5%) и пациенти на алопуринол (5,8%) при дългосрочни открити разширени проучвания (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави хора, максималните плазмени концентрации (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на фебуксостат се увеличават пропорционално на дозата след еднократно и многократно прилагане на 10 mg до 120 mg. При дози между 120 mg и 300 mg, се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата увеличение на AUC на фебуксостат. Няма кумулиране, което може да бъде оценено, при прилагане на дози от 10 mg до 240 mg всеки 24 часа. Фебуксостат има привиден среден терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) около 5 до 8 часа.

Популационни фармакокинетични/фармакодинамични анализи са проведени при 211 пациенти с хиперурикемия и подагра, лекувани с ADENURIC 40-240 mg веднъж дневно. Като цяло, фармакокинетичните параметри на фебуксостат, оценени чрез измерени с тези анализи съответстват на тези, получени при здрави хора, което показва, че здравите хора са представителни за фармакокинетична/фармакодинамична оценка при популацията пациенти с подагра.

Абсорбция

Фебуксостат се абсорбира бързо (t_{max} 1,0-1,5 h) и добре (най-малко 84%). След еднократно или многократно перорално прилагане на 80 и 120 mg един път дневно, C_{max} е съответно приблизително 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ и 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Абсолютната бионаличност на таблетната форма на фебуксостат не е проучена.

След многократно перорално прилагане на 80 mg един път дневно или еднократно прилагане на 120 mg с храна, богатата на мазнини, има 49% и 38% понижение на C_{max} и съответно 18% и 16% намаляване на AUC. Обаче, при изследване (многократно прилагане на 80 mg) не е наблюдавана, клинично значима промяна в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина. Следователно, ADENURIC може да се приема независимо от храната.

Разпределение

Привидният обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) на фебуксостат е в диапазон от 29 до 75 l след перорални дози от 10-300 mg. Свързването на фебуксостат с плазмените протеини е приблизително 99,2%, (главно с албумин) и е постоянно в диапазона на концентрацията, постигната с дози от 80 и 120 mg. Свързването с плазмените протеини на активните метаболити е в диапазон от 82% до 91%.

Биотрансформация

Фебуксостат се метаболизира екстензивно чрез конюгация *чрез* уридин дисфосфат глюкуронозилтрансферазната (UDPGT) ензимна система и оксидиране *чрез* цитохром P450 (CYP) системата. Установени са четири фармакологично активни хидроксил метаболити, три от които се намират в плазмата при хора. *In vitro* проучвания с човешки чернодробни микросоми показват, че тези оксидативни метаболити се образуват главно от CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостат глюкуронид се образува главно от UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

Елиминиране

Фебуксостат се елиминира по чернодробен и бъбречен път. След 80 mg орална доза ^{14}C -белязан фебуксостат, приблизително 49% от дозата се възстановява в урината като непроменен фебуксостат (3%), ацил глюкуронидът на активното вещество (30%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (13%) и други неизвестни метаболити (3%). Като допълнение към уринарната екскреция, приблизително 45% от дозата се възстановява във фецеса като непроменен фебуксостат (12%), ацил глюкуронидът на активното вещество (1%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (25%) и други неизвестни метаболити (7%).

Бъбречно увреждане

След многократно перорално прилагане на 80 mg ADENURIC при пациенти с леко, умерено или тежка степен на бъбречно увреждане, C_{max} на фебуксостат не се променя, в сравнение с хора с нормална бъбречна функция. Средната обща AUC на фебуксостат се увеличава приблизително 1,8-кратно от 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ в групата с нормална бъбречна функция до 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ в групата с тежко нарушена бъбречна функция. C_{max} и AUC на активните метаболити нараства съответно 2- и 4-кратно. Независимо от това, не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

След многократно перорално прилагане на 80 mg ADENURIC при пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане, C_{max} и AUC на фебуксостат и на неговите метаболити не се променят значимо, в сравнение с хора с нормална чернодробна функция. Не са проведени проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С).

Възраст

Не са наблюдавани значими промени в AUC на фебуксостат или на неговите метаболити след многократно перорално прилагане на ADENURIC при хора в старческа възраст, в сравнение с по-млади здрави хора.

Пол

След многократно перорално прилагане на ADENURIC, C_{max} и AUC са съответно 24% и 12% по-високи при жени, отколкото при мъже. Обаче, коригираните спрямо теглото C_{max} и AUC са подобни при двата пола. Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефекти при неклиничните проучвания се наблюдават главно при експозиции, които надвишават максималната експозиция при хора.

Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета

При мъжки плъхове статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходно-клетъчен папилом и карцином) е установено само във връзка с ксантинови камъни в групата на високи дози., приблизително 11 пъти експозицията при хора. Няма значимо увеличение на друг тип тумор нито при мъжките, нито при женските мишки или плъхове. Тези находки се считат за последствие от видово специфичния пуринов метаболизъм и състава на урината, и без значение за клиничната употреба.

Стандартен набор от тестове за генотоксичност не показва биологично свързани генотоксични ефекти на фебуксостат.

Установено е, че перорални дози до 48 mg/kg/дневно фебуксостат нямат ефект върху фертилитета и репродуктивната дейност на мъжки и женски плъхове.

Няма данни за увреден фертилитет, тератогенни ефекти или увреждане на фетуса, дължащи се на фебуксостат. При високи дози е наблюдавана токсичност при майката, придружена от намаление на индекса на отбиване и забавено развитие на поколението при плъхове при приблизително 4,3 пъти експозицията при хора. Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове, при приблизително 4,3 пъти и бременни зайци при приблизително 13 пъти експозицията при хора не показват тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден хидратиран

Таблетна обвивка:

Орадру II, жълт, 85F42129 съдържащ:
Поливинил алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен (Aclar/PVC/Алуминий) блистер от 14 таблетки.

ADENURIC 120 mg се предлага в опаковки от 14, 28, 42, 56, 84 и 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/447/003
EU/1/08/447/004
EU/1/08/447/009

EU/1/08/447/010
EU/1/08/447/011
EU/1/08/447/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 21 април, 2008 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
FR-38300 Bourgoin Jallieu
Франция

или

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА НА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за разрешаване за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР, относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПДБ

Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва годишен цикъл, ако СНМР не одобри друго.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADENURIC 80 mg филмирани таблетки
Фебуксостат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg фебуксостат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза (като монохидрат).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Люксембург

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/447/001 28 филмирани таблетки
EU/1/08/447/002 84 филмирани таблетки
EU/1/08/447/005 14 филмирани таблетки
EU/1/08/447/006 42 филмирани таблетки
EU/1/08/447/007 56 филмирани таблетки
EU/1/08/447/008 98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ADENURIC 80 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC/ACLAR/АЛУМИНИЕВ БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADENURIC 80 mg таблетки
Фебуксостат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International O. L. S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADENURIC 120 mg филмирани таблетки
Фебуксостат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 120 mg фебуксостат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза (като монохидрат).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, , недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Люксембург

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/447/003 28 филмирани таблетки
EU/1/08/447/004 84 филмирани таблетки
EU/1/08/447/009 14 филмирани таблетки
EU/1/08/447/010 42 филмирани таблетки
EU/1/08/447/011 56 филмирани таблетки
EU/1/08/447/012 98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ADENURIC 120 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
PVC/ACLAR/АЛУМИНИЕВ БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADENURIC 120 mg таблетки
Фебуксостат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International O. L. S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ADENURIC 80 филмирани таблетки ADENURIC 120 mg филмирани таблетки Фебуксостат (Febuxostat)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване, са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ADENURIC и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ADENURIC
3. Как да приемате ADENURIC
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADENURIC
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADENURIC и за какво се използва

ADENURIC таблетки съдържат активното вещество фебуксостат и се използват за лечение на подагра, която е свързана с излишък на химическо вещество, наречено пикочна киселина (урат) в организма. При някои хора количеството пикочна киселина се натрупва в кръвта и може да стане прекалено голямо, за да остане разтворимо. Когато това се случи, могат да се образуват уратни кристали в или около ставите и бъбреците. Тези кристали могат да причинят внезапна, силна болка, зачервяване, затопляне и подуване на ставата (известно като подагрозен пристъп). Ако не се лекува, в или около ставите могат да се образуват по-големи отлагания, наречени тофи. Тези тофи могат да причинят увреждане на ставите и костите.

ADENURIC действа, като намалява нивата на пикочната киселина. Поддържането на ниски нива на пикочната киселина, чрез прием на ADENURIC веднъж дневно, всеки ден, спира образуването на кристали и след време намалява симптомите. Поддържането на достатъчно ниски нива на пикочната киселина за достатъчно дълъг период от време може също да намали размера на тофите.

ADENURIC е за възрастни.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете ADENURIC

Не приемайте ADENURIC

- Ако сте алергични към фебуксостат или някоя от останалите съставки на това лекарство (описани в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемате ADENURIC:

- Ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или проблеми със сърцето
- Ако имате или сте имали бъбречно заболяване и/или сериозна алергична реакция към алопуринол (лекарство, използвано за лечение на подагра)
- Ако имате или сте имали чернодробно заболяване или отклонение на чернодробните показатели
- Ако сте лекувани за високи нива на пикочната киселина в резултат на раково заболяване или синдром на Леш-Нихан (рядко наследствено заболяване, при което има прекалено много пикочна киселина в кръвта)
- Ако имате проблеми с щитовидната жлеза.

Ако получите алергични реакции към ADENURIC, спрете приема на това лекарство (вижте също точка 4)

Възможни симптоми на алергични реакции може да са:

- обрив, включително и тежки форми (напр. мехури, възли, лющещ се обрив), сърбеж
- подуване на крайниците или лицето
- затруднено дишане
- но също така сериозни животозастрашаващи алергични състояния със спиране на сърцето или кръвообращението.

Вашият лекар може да реши да спре за винаги лечението с ADENURIC.

Докладвани са редки случаи на потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън) при употребата на ADENURIC, възникващи по тялото, в началото като зачервени кръгли точки или кръгли петна, често с мехур в центъра. Може също да включват ранички в устата, гърлото, носа, гениталиите и конюнктивит (зачервени и подути очи). Обривът може да прерасне в мехури или лющене на кожата, обхващащи големи области.

Ако при Вас се прояви синдром на Стивънс-Джонсън при употребата на фебуксостат, не трябва никога да започвате отново ADENURIC. Ако при Вас се проявят обрив или такива кожни симптоми, посъветвайте се веднага с лекар и кажете, че взимате това лекарство.

Ако в момента имате подагрозен пристъп (внезапна поява на силна болка, чувствителност, зачервяване, затопляне и подуване на става), изчакайте да отзвучи подагрозният пристъп преди да започнете за първи път лечението с ADENURIC.

При някои хора подагрозните пристъпи могат да се засилят при започване на лечение с някои лекарства, които контролират нивата на пикочната киселина. Не всички получават обостряне, но Вие бихте могли да получите обостряне дори, ако приемате ADENURIC, особено през първите седмици или месеци на лечението. Важно е да продължите да приемате ADENURIC дори, ако получите обостряне, тъй като ADENURIC продължава да действа за понижаване на пикочната киселина. След време, подагрозните пристъпи ще настъпват все по-рядко и ще бъдат по-малко болезнени, ако продължите да приемате ADENURIC всеки ден.

Вашият лекар често ще Ви предписва други лекарства, ако са необходими, за да предотврати или лекува симптомите на пристъпите (като болка и подуване на става).

Вашият лекар може да Ви помоли да направите кръвни изследвания, за да провери дали черният Ви дроб функционира нормално.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 18-годишна възраст, защото безопасността и ефикасността не са доказани.

Други лекарства и ADENURIC

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Особено важно е да уведомите лекаря или фармацевта, ако приемате лекарства, съдържащи някои от следните вещества, тъй като те могат да взаимодействат с ADENURIC и Вашият лекар може да предприеме необходимите мерки:

- Меркаптопурин (използван за лечение на рак)
- Азатиоприн (използван да намали имунния отговор)
- Теофилин (използван за лечение на астма)

Бременност и кърмене

Не е известно дали ADENURIC може да увреди нероденото Ви дете. ADENURIC не трябва да се употребява по време на бременност. Не е известно дали ADENURIC може да премине в кърмата. Не трябва да приемате ADENURIC, ако кърмите или ако планирате да кърмите.

Ако сте бременна или кърмите, смятате че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Трябва да знаете, че може да изпитате замаяност, сънливост, замъглено зрение и изтръпване или усещане за мравучкане по време на лечението и не трябва да шофирате или работите с машини, ако сте засегнати.

ADENURIC съдържа лактоза

ADENURIC таблетки съдържат лактоза (вид захар). Ако са Ви казали, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ADENURIC

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ADENURIC се предлага като таблетка от 80 mg или таблетка от 120 mg. Вашият лекар ще предпише най-подходящата дозировка за Вас.

- Обичайната доза е една таблетка дневно. На гърба на блистерната опаковка са отбелязани дните на седмицата, за да Ви помогне да проверявате дали сте приели една доза всеки ден.
- Таблетките трябва да се приемат през устата и могат да се приемат със или без храна

Продължете да приемате ADENURIC всеки ден, дори когато не изпитвате подагрозен пристъп или обостряне.

Ако сте приели повече от необходимата доза ADENURIC

При случайно предозиране, попитайте Вашия лекар какво да правите или се свържете с най-близкото звено за спешна и неотложна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете ADENURIC

Ако сте пропуснали доза ADENURIC, приемете я веднага, след като се сетите, освен ако е почти време за следващата доза. В този случай, пропуснете забравената доза и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на ADENURIC

Не спирайте приема на ADENURIC без съвета на Вашия лекар, дори и да се чувствате по-добре. Ако спрете да приемате ADENURIC нивата на пикочната киселина могат да започнат да се повишават и симптомите Ви могат да се влошат, поради образуването на нови уратни кристали в и около ставите и бъбреците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете да приемате това лекарство и веднага се свържете с Вашия лекар или отидете до близкото отделение за спешна помощ, ако възникнат следните редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека), защото може да последват сериозни алергични реакции:

- анафилактични реакции, лекарствена свръхчувствителност (виж също точка 2. “Предупреждения и предпазни мерки”)
- потенциално животозастрашаващи кожни обриви, характеризиращи се с образуване на мехури и лющене на кожата и вътрешната повърхност на телесните кухините, напр. уста и гениталии, болезнени язви в устата и/или гениталниите, съпроводени с висока температура, възпалено гърло и умора (синдром на Стивънс-Джонсън) (вижте точка 2)
- генерализирани кожни обриви

Честите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) са:

- отклонения в резултатите при чернодробни тестове
- диария
- главоболие
- обрив (включително различни типове обриви, моля, вижте по-долу под точките “нечести” и “чести”)
- гадене
- засилване на подагрозните симптоми
- локализирано подуване, поради задръжка на течности в тъканите (оток)

По-долу са описани други нежелани реакции, които не са споменати по-горе.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) са:

- понижен апетит, промяна в нивата на кръвната захар (диабет), чийто симптом може да бъде силна жажда, повишени нива на липидите в кръвта, повишено тегло
- загуба на сексуално влечение
- проблеми със съня, сънливост
- замаяност, изтръпване, усещане на мравучкане, намален или променен усет за допир (хипостезия, хемипареза и парестезия), намален или променен вкус (хипосмия)
- отклонения в електрокардиограмата, неритмична сърдечна дейност, сърцебиене
- горещи вълни или зачервяване (напр. зачервяване на лицето или врата), повишено кръвно налягане

- кашлица, задух, болка или дискомфорт в гръдния кош, възпаление на носните ходове и/или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища), бронхит
- сухота в устата, коремна болка/дискомфорт или газове, киселини/стомашно разстройство, запек, по-чести изхождания, повръщане, стомашен дискомфорт
- сърбеж, уртикария, кожно възпаление или обезцветяване на кожата, малки червени или лилави петна по кожата, малки, плоски червени петна по кожата, плоски, червени области по кожата, покрити с малки сливащи се подутини, обрив, области на зачервяване и петна по кожата, други видове кожни болести
- мускулни крампи, мускулна слабост, болка в мускули/стави, бурсит или артрит (възпаление на ставите придружено обикновено с болка, подуване и/или скованост), болка в крайниците, болка в гърба, мускулни спазми
- кръв в урината, неестествено често уриниране, отклонения в показателите при изследвания на урината (повишено ниво на протеини в урината), намалена способност на бъбреците да функционират правилно
- умора, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите
- камъни в жлъчния мехур или жлъчните пътища (холелитиаза)
- повишени нивата на тиреостимулиращ хормон (TSH) в кръвта
- промени в биохимичните показатели на кръвта или количеството кръвни клетки или тромбоцитите (отклонения в резултатите при изследвания на кръвта)
- камъни в бъбреците
- ерекtilна дисфункция

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека) са:

- мускулно увреждане, състояние, което в редки случаи може да е сериозно. Това може да причини мускулни проблеми и особено, ако по същото време не се чувствате добре или имате висока температура, това може да е причинено от необичайно мускулно разграждане. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако почувствате мускулна болка, чувствителност или слабост
- тежко подуване на по-дълбоките слоеве на кожата, особено около устните, очите, гениталиите, ръцете, стъпалата или езика, с възможно внезапно затруднено дишане
- зачервяване на кожата (еритем), различни типове обрив (напр. сърбящ, с бели петна, с мехури, с пълни с гной мехури, с лющене на кожата, обрив, подобен на дребна шарка)
- нервност
- чувство за жажда
- звънене в ушите
- замъглено зрение, промяна в зрението
- оплешивяване
- рани в устата
- възпаление на панкреаса: общи симптоми са коремна болка, гадене и поръщане
- повишено изпотяване
- понижено тегло, повишен апетит, неконтролирана загуба на апетит (анорексия)
- скованост в мускулите и/или ставите
- абнормно нисък брой кръвни клетки (бели или червени кръвни клетки или тромбоцити)
- спешни позиви за уриниране
- промяна или намаляване на количеството урина, в резултат на възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- пожълтяване на кожата (жълтеница)

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате ADENURIC

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и фолиото на блистера след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и друга информация

Какво съдържа ADENURIC

Активното вещество е фебуксостат.
Всяка таблетка съдържа 80 mg или 120 mg фебуксостат.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, силициев диоксид, колоиден хидратиран.

Филмово покритие: Opadry II жълт 85F42129 съдържащ: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк, жълт железен оксид (E172)

Как изглежда ADENURIC и какво съдържа опаковката

ADENURIC филмирани таблетки са бледожълти до жълти на цвят и с форма на капсула. Филмираните таблетки от 80 mg са отбелязани от едната страна с '80'. Филмираните таблетки от 120 mg са отбелязани от едната страна с '120'.

ADENURIC 80 mg и 120 mg е опакован в прозрачен (Aclar/PVC/Алуминий) блистер от 14 таблетки.

ADENURIC 80 mg и 120 mg е наличен в опаковки, съдържащи 14, 28, 42, 56, 84 и 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковките могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Люксембург

Производител
Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

или

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Luxembourg/Luxemburg
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

България
ТП "Берлин-Хеми АГ"
тел.: +359 2 96 55 365

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Malta
Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

Nederland
Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Deutschland
Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Norge
Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

España
Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

România
Berlin-Chemie A.Menarini Group S.R.L.
Tel: +40 211 232 34 32

Ireland
A. Menarini Pharmaceuticals Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Ísland
Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Sími: +352 264976

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Italia
A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Suomi/Finland
Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige
Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Latvija
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

United Kingdom
A. Menarini Pharma U.K. S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Lietuva
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.