

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADENURIC 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης.

Έκδοχα με γνωστές επιδράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 76,50 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκία).

Ανοικτά κίτρινα προς κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου, που έχουν εγχάραξη «80» στη μια πλευρά και μία εγκοπή στην άλλη πλευρά.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (περιλαμβανομένου του ιστορικού, ή της παρουσίας, τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).

Το ADENURIC ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη από του στόματος δόση ADENURIC είναι 80mg άπαξ ημερησίως ανεξάρτητα από τροφές. Εάν το ουρικό οξύ ορού είναι > 6mg/dl (357 μmol/l) έπειτα από 2-4 εβδομάδες, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση ADENURIC 120 mg άπαξ ημερησίως.

Το ADENURIC λειτουργεί αρκετά γρήγορα ώστε να επιτρέψει την επανεξέταση του ουρικού οξέος ορού έπειτα από 2 εβδομάδες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να μειωθεί και να διατηρηθεί το ουρικό οξύ ορού κάτω από τα 6 mg/dl (357 μmol/l).

Συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6μήνες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι:

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2)

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Τάξη C).

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είναι 80 mg. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ADENURIC σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μέθοδος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Το ADENURIC πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Δεν συνιστάται θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μια αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC (καθορισμένα τελικά σημεία από την Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCC) συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρο εγκεφαλικό) παρατηρήθηκε στη συνολική ομάδα φεβουξοστάτης σε σύγκριση με την ομάδα της αλλοπουρινόλης στις μελέτες APEX και FACT (1,3 έναντι 0,3 συμβάντα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών), αλλά όχι στη μελέτη CONFIRMS (βλέπε παράγραφο 5.1 για λεπτομερή χαρακτηριστικά των μελετών). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων APTC στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης 3 (APEX, FACT και CONFIRMS) ήταν 0,7 έναντι 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών. Σε μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC ήταν 1,2 και 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών για φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και δεν καθιερώθηκε αιτιολογική σχέση με τη φεβουξοστάτη. Προσδιορισμένοι παράγοντες κινδύνου μεταξύ αυτών των ασθενών ήταν ιατρικό ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου ή/και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Φαρμακευτικό προϊόν αλλεργία / υπερευαισθησία

Σπάνιες αναφορές σοβαρών αντιδράσεων αλλεργίας/υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή σύνδρομο Stevens-Johnson, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, έχουν συλλεχθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις συμβαίνουν μόνο κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με φεβουξοστάτη. Μερικοί, αλλά όχι όλοι από αυτούς του ασθενείς ανέφεραν νεφρική ανεπάρκεια και/ή προηγούμενη υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS-Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) συσχετίστηκαν με πυρετό, αιματολογική, νεφρική ή ηπατική εμπλοκή σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται από τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν σοβαρά συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, συμβούν καθώς η έγκαιρη απόσυρση σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αντιδράσεις αλλεργίας/υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και οξεία

αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σ αυτόν τον ασθενή ανά πάσα στιγμή.

Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (έξαρση ουρικής αρθρίτιδας)

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει μέχρι να έχει υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβούν κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω αλλαγής των επιπέδων ουρικού οξέος ορού που καταλήγει σε κινητοποίηση ουρικού οξέος από εναποθέσεις στους ιστούς. (βλέπε παρ. 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6 μήνες με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλέπε παρ. 4.2.).

Εάν συμβεί έξαρση ουρικής αρθρίτιδας κατά τη θεραπεία με φεβουξοστάτη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακοπεί. Η έξαρση ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα ανάλογα με την περίπτωση για τον μεμονωμένο ασθενή. Συνεχής θεραπεία με φεβουξοστάτη μειώνει τη συχνότητα και την ένταση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας.

Εναπόθεση ξανθίνης

Σε ασθενείς στους οποίους ο ρυθμός σχηματισμού ουρικού οξέος είναι εξαιρετικά αυξημένος (π.χ. κακοήθης νόσος και θεραπεία της, σύνδρομο Lesch-Nyhan) η απόλυτη συγκέντρωση ξανθίνης στα ούρα μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να αυξηθεί σημαντικά ώστε να επιτρέψει την εναπόθεση στην ουροφόρο οδό. Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με τη φεβουξοστάτη, η χρήση της σε αυτούς τους πληθυσμούς δεν συνιστάται.

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη καθώς η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης από την φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης στο πλάσμα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σοβαρή τοξικότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους.

Όπου η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης. Με βάση την μοντελοποίηση και την ανάλυση προσομοίωσης δεδομένων από μία προ-κλινική μελέτη σε αρουραίους, όταν συγχωρηγείται με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει ακολούθως να προσαρμόζεται με βάση την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και την έναρξη ενδεχόμενων τοξικών επιδράσεων

Λήπτες μοσχευμάτων οργάνων

Επειδή δεν υπάρχει εμπειρία σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων, η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Θεοφυλλίνη

Η συγχωρήγηση φεβουξοστάτης 80mg και εφάπαξ δόσης θεοφυλλίνης 400mg σε υγιή άτομα έδειξε απουσία οποιασδήποτε φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (βλέπε παράγραφο 4.5). Η φεβουξοστάτη 80mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα θεοφυλλίνη χωρίς κίνδυνο αύξησης των επιπέδων της θεοφυλλίνης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120mg.

Ηπατικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης φάση 3 κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5.0%). Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη και μετέπειτα περιοδικά βάσει κλινικής εκτίμησης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/mL) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Λακτόζη

Τα δισκία φεβουξοστάτης περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτάσης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Βάσει του μηχανισμού δράσης της φεβουξοστάτης στην αναστολή της XO δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση. Αναστολή της XO από την φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων οδηγώντας σε τοξικότητα. Μελέτες αλληλεπιδράσεων της φεβουξοστάτης με άλλα φάρμακα (εκτός θεοφυλλίνης) που μεταβολίζονται από XO δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους.

Μοντελοποίηση και ανάλυση προσομοίωσης δεδομένων από μία προ-κλινική μελέτη σε αρουραίους, υποδεικνύει ότι σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε (βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.3)

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φεβουξοστάτης με άλλη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν διεξαχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της φεβουξοστάτης κατά τη διάρκεια έτερης κυτταροτοξικής θεραπείας.

Ροσιγλιταζόνη/CYP2C8 υποστρώματα

Η φεβουξοστάτη δείχθηκε να είναι ένας αδύναμος αναστολέας του CYP2C8 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, η συγχορήγηση 120mg φεβουξοστάτης QD με μία από του στόματος δόση 4mg ροσιγλιταζόνης δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης και του μεταβολίτη της N-δεσμεθυλροσιγλιταζόνης, υποδεικνύοντας ότι η φεβουξοστάτη δεν είναι ένζυμο αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, η συγχορήγηση φεβουξοστάτης με ροσιγλιταζόνη ή με άλλα CYP2C8 υποστρώματα, δεν αναμένεται να χρειαστεί οποιαδήποτε ρύθμιση της δόσης για αυτές τις ενώσεις.

Θεοφυλλίνη

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα έχει διεξαχθεί με φεβουξοστάτη, για να αξιολογηθεί κατά πόσον η αναστολή της XO ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της θεοφυλλίνης όπως έχει αναφερθεί με άλλους αναστολείς της XO. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80mg QD με εφάπαξ δόση θεοφυλλίνης 400mg δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική ή ασφάλεια της θεοφυλλίνης. Επομένως, δεν συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η φεβουξοστάτη 80mg και η θεοφυλλίνη δίνονται ταυτόχρονα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120mg

Ναπροξένη και άλλοι αναστολείς γλυκουρονίδωσης

Ο μεταβολισμός της φεβουξοστάτης εξαρτάται από ένζυμα Ουριδίνης Γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT). Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη γλυκουρονίδωση, όπως τα ΜΣΑΦ και η προβενεσίδη, μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν την απέκκριση της φεβουξοστάτης. Σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χρήση φεβουξοστάτης και ναπροξένης 250 mg δισ ημερησίως συσχετίστηκε με αύξηση στην έκθεση σε φεβουξοστάτη (C_{max} 28%, AUC 41% και t_{1/2} 26%). Σε κλινικές μελέτες η χρήση ναπροξένης ή άλλων ΜΣΑΦ/Cox-2 αναστολέων δεν συσχετίστηκε με τυχόν κλινικά σημαντική αύξηση σε ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχωρηγείται με ναπροξένη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της ναπροξένης.

Επαγωγείς γλυκουρονίδωσης

Ισχυροί επαγωγείς των ενζύμων UGT ενδέχεται πιθανώς να οδηγήσουν σε αυξημένο μεταβολισμό και μειωμένη αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση του ουρικού οξέος ορού 1-2 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με έναν ισχυρό επαγωγέα γλυκουρονίδωσης. Αντιστρόφως, διακοπή της θεραπείας ενός επαγωγέα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φεβουξοστάτης στο πλάσμα.

Κολχικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχωρηγηθεί με κολχικίνη ή ινδομεθακίνη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της συγχωρηγούμενης δραστικής ουσίας.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για την φεβουξοστάτη όταν χορηγείται με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται με φεβουξοστάτη. Χορήγηση φεβουξοστάτης (80 mg ή 120 mg μία φορά την ημέρα) με βαρφαρίνη δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιείς εθελοντές. Το INR και η δράση του παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχωρήγηση της φεβουξοστάτης.

Δεσιπραμίνη/υποστρώματα CYP2D6

Η φεβουξοστάτη φάνηκε ότι είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, 120 mg ADENURIC ημερησίως κατέληξαν σε μια μέση αύξηση κατά 22% στην AUC της δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος CYP2D6 που υποδεικνύει μια πιθανή ασθενή ανασταλτική δράση της φεβουξοστάτης στο ένζυμο CYP2D6 *in vivo*. Επομένως, η συγχωρήγηση της φεβουξοστάτης με άλλα υποστρώματα CYP2D6 δεν αναμένεται να απαιτεί ρύθμιση δόσης για αυτές τις ενώσεις.

Αντιόξινα

Ταυτόχρονη κατάποση ενός αντιόξινου που περιέχει υδροξείδιο μαγνησίου και υδροξείδιο αργιλίου έχει φανεί ότι καθυστερεί την απορρόφηση της φεβουξοστάτης (περίπου 1 ώρα) και προκαλεί μια μείωση κατά 32% στην C_{max} , αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην AUC. Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τη χρήση αντιόξινων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα σχετικά με πολύ περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη, δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της φεβουξοστάτης στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του εμβρύου/νεογέννητου. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στον τοκετό (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση αυτής της δραστικής ουσίας στο μητρικό γάλα και διαταραγμένη ανάπτυξη των θηλαζόντων νεογέννητων ζώων. Κίνδυνος σε θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία.

Γονιμότητα

Σε ζώα, μελέτες αναπαραγωγής έως και 48mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η επίδραση του ADENURIC στη ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Υπνηλία, ζάλη, παραισθησία και θάμβος όρασης έχουν αναφερθεί με τη χρήση της φεβουξοστάτης. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή προτού οδηγήσουν, χειριστούν μηχανές ή συμμετάσχουν σε επικίνδυνες δραστηριότητες μέχρις ότου να είναι αρκετά βέβαιοι ότι το ADENURIC δεν επηρεάζει αρνητικά την απόδοσή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες (4.072 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από 10 mg έως 300 mg) και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία είναι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, εξάνθημα και οίδημα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σπάνια σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετιζόντουσαν με συστηματικά συμπτώματα, έχουν συμβεί στην μετά κυκλοφορία εμπειρία

Πινακοποιημένη λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $1 < 100$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $1 < 100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1 < 1.000$) ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία φεβουξοστάτης παρατίθενται παρακάτω:

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμένων μακροπρόθεσμων μελέτων παράτασης φάσης 3 και μετά την κυκλοφορία εμπειρία

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	<u>Σπάνια</u> Πανκυτταροπενία, θρομβοκυττοπενία, ακοκκιοκυττάρωση*
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Σπάνια</u> Αναφυλακτικές αντιδράσεις*, υπερευαισθησία στο φάρμακο*
Ενδοκρινικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Αυξημένη θυρεοειδούς ορμόνη στο αίμα
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Σπάνια</u> Θάμβος όρασης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές***</u> Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας <u>Όχι συχνές</u> Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση βάρους <u>Σπάνιες</u> Μείωση σωματικού βάρους, αύξηση όρεξης, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Μειωμένη γεννητική ορμή, αϋπνία <u>Σπάνιες</u> Νευρικότητα,
Διαταραχές Νευρικού Συστήματος	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία <u>Όχι συχνές</u> Ζάλη, παραισθησία, ημιπάρεση, υπνηλία, αλλαγές στη γεύση, υπαισθησία, υποσμία
Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου	<u>Σπάνιες</u> Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ
Αγγειακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Υπέρταση, έξαψη, εξάψεις
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Δύσπνοια, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού
Διαταραχές του	<u>Συχνές</u>

γαστρεντερικού συστήματος	<p>Διάρροια**, ναυτία</p> <p><u>Όχι συχνές:</u> Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, ξηροστομία, δυσπενία, δυσκοιλιότητα, συχνές κενώσεις, μετεωρισμός, γαστρεντερική δυσφορία</p> <p><u>Σπάνιες</u> Παγκρεατίτιδα, εξέλκωση του στόματος</p>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<p><u>Συχνές</u> Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας**</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Χολολιθίαση</p> <p><u>Σπάνια</u> Ηπατίτιδα, ίκτερος*, ηπατική βλάβη*</p>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p><u>Συχνές</u> Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου διαφόρων τύπων εξανθημάτων που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερες συχνότητες, βλέπε κάτωθι)</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Δερματίτιδα, κνίδωση, κνησμός, αποχρωματισμός του δέρματος, δερματική βλάβη, πετέχειες, εξάνθημα ωχράς κηλίδας, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες</p> <p><u>Σπάνιες</u> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, Σύνδρομο StevensJohnson*, αγγειοοίδημα*, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, γενικευμένο εξάνθημα (σοβαρό)*, ερύθημα, αποφολιωτικό εξάνθημα, οζώδες ερύθημα, φυσαλιδώδη εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα*, ερυθματώδης εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία</p>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<p><u>Όχι συχνές</u> Αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός σπασμός, μυϊκή δυσκαμψία, θυλακίτιδα</p> <p><u>Σπάνιες</u> Ραβδομυόλυση*, αρθρίτιδα, δυσκαμψιά αρθρώσεων, μυοσκελετική δυσκαμψία</p>
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	<p><u>Όχι συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιματουρία, συχνή ούρηση, πρωτεϊνουρία</p> <p><u>Σπάνιες</u> Διάμεση σωλεϊναριακή νεφρίτιδα*, επείγουσα ούρηση</p>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	<p><u>Σπάνιες</u> Στυτική δυσλειτουργία</p>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p><u>Συχνά</u> Οίδημα</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Κόπωση, πόνος στο θώρακα, , δυσφορία στο στήθος</p> <p><u>Σπάνιες</u> Δίψα</p>
Παρακλινικές εξετάσεις	<p><u>Όχι συχνές</u> Αύξηση αμυλάσης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση τριγλυκεριδίων του αίματος, αύξηση της χοληστερόλης του αίματος, μείωση του αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη, αύξηση του καλίου στο αίμα.</p> <p><u>Σπάνιες</u> Αυξημένη γλυκόζη του αίματος, παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξημένη</p>

αλκαλική φωσφατάση του αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης στο αίμα*

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

**Επείγουσα-θεραπεία, μη-λοιμώδους διάρροιας, και διαταραχές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας στη συνδυασμένη φάση 3 των μελετών είναι πιο συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτοχρόνως κολχικίνη

*** Βλέπε παρ. 5.1 για επιπτώσεις των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας στην μεμονωμένη φάση 3 των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σπάνια έχουν συμβεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αναφυλακτικές αντιδράσεις /σοκ. Το σύνδρομο Stevens-Johnson και της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης χαρακτηρίζονται από προοδευτικά δερματικά εξανθήματα που σχετίζονται με φουσκάλες ή βλάβες του βλενογόνου και ερεθισμό των ματιών. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη μπορεί να συσχετίζονται με τα ακόλουθα συμπτώματα :δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από διεισδύσει κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, αλλά και βλάβες του δέρματος, οίδημα προσώπου, πυρετός, αιματολογικές ανωμαλίες όπως θρομβοκυτοπενία και ηωσινοφιλία, και απλή ή πολλαπλή συμμετοχή οργάνων (ήπαρ και τα νεφρά συμπεριλαμβανομένου διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας) (βλέπε παράγραφος 4.4)

Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας παρατηρήθηκαν συχνά αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. Στη συνέχεια, η συχνότητα των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας μειώνονται σε ένα χρονικό διάστημα με ένα εξαρτώμενο τρόπο. Συνιστάται προφύλαξη για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)*.

4.9 Υπερδοσολογία

Ασθενείς με υπερδοσολογία θα πρέπει αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκεύασμα ουρικής αρθρίτιδας, παρασκευάσματα που αναστέλλουν την παραγωγή ουρικού οξέος, κωδικός ATC: M04AA03

Μηχανισμός δράσης

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού της πουρίνης στον άνθρωπο και δημιουργείται με τη σειρά υποξανθίνη → ξανθίνη → ουρικό οξύ. Και τα δύο βήματα στις παραπάνω μεταμορφώσεις καταλύονται από την οξειδάση της ξανθίνης (XO). Η φεβουξοστάτη είναι ένα παράγωγο 2-αρυλικής θειαζόλης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική του επίδραση μειώνοντας το ουρικό οξύ ορού μέσω επιλεκτικής αναστολής της XO. Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός, μη πουρινικός επιλεκτικός αναστολέας της XO (NP-SIXO) με μια *in vitro* τιμή αναστολής K_i μικρότερη από ένα nanomolar. Η φεβουξοστάτη έχει καταδειχτεί ότι αναστέλλει δραστικά τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις μειωμένες μορφές XO. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η φεβουξοστάτη δεν αναστέλλει άλλα ένζυμα που

συμμετέχουν στο μεταβολισμό της πουρίνης ή της πυριμιδίνης, δηλαδή, στην απαμινάση γουανίνης, στη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης, στην οροτική φωσφοριβοσυλτρανσφεράση, στη μονοφωσφορική αποκαρβοξυλάση οροτιδίνης ή στην πουρινική νουκλεοσιδική φωσφορυλάση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του ADENURIC καταδείχθηκε σε τρεις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 (οι δύο πιλοτικές μελέτες APEX και FACT και η επιπλέον μελέτη CONFIRMS που περιγράφονται παρακάτω) που διεξάχθηκαν σε 4101 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Σε κάθε πιλοτική μελέτη φάσης 3, το ADENURIC κατέδειξε ανώτερη ικανότητα να μειώσει και να διατηρήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις μελέτες APEX και FACT ήταν η αναλογία ασθενών των οποίων τα τελευταία 3 μηνιαία επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). Στην επιπλέον φάση 3 της μελέτης CONFIRMS, της οποίας τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα μετά την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του ADENURIC, το πρωταρχικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών των οποίων τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν < 6.0 mg/dl κατά την τελευταία επίσκεψη. Κανένας ασθενής με μόσχευμα οργάνου δεν περιλήφθηκε σε αυτές τις μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μελέτη APEX: Η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης με αλλοπουρινόλη (APEX) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 28 εβδομάδων. Χίλιοι εβδομήντα δύο (1.072) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: εικονικό φάρμακο (n=134), ADENURIC 80 mg ημερησίως (n=267), ADENURIC 120 mg ημερησίως (n=269), ADENURIC 240 mg ημερησίως (n=134) ή αλλοπουρινόλη (300 mg ημερησίως [n=258] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής ≤1,5 mg/dl ή 100 mg ημερησίως [n=10] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής >1,5 mg/dl και ≤2,0 mg/dl). Διακόσια σαράντα mg φεβουξοστάτης (2 φορές η συνιστώμενη υψηλότερη δόση) χρησιμοποιήθηκαν ως δόση αξιολόγησης ασφάλειας.

Η μελέτη APEX έδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος ADENURIC 80 mg ημερησίως όσο και του ADENURIC 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενων δόσεων αλλοπουρινόλης 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) στη μείωση του ουρικού οξέος ορού (sUA) κάτω από 6mg/dl (357 μmol/l) (βλέπε Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

Μελέτη FACT: Η ελεγχόμενη δοκιμή φεβουξοστάτης έναντι αλλοπουρινόλης (FACT) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 52 εβδομάδων. Εφτακόσιοι εξήντα (760) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: ADENURIC 80 mg ημερησίως (n=256), ADENURIC 120 mg ημερησίως (n=251), ή αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως (n=253).

Η μελέτη FACT έδειξε τη στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος ADENURIC 80 mg ημερησίως όσο και του ADENURIC 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενης δόσης αλλοπουρινόλης 300 mg στη μείωση και διατήρηση του sUA κάτω από 6 mg/dl (357 μmol/l).

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας:

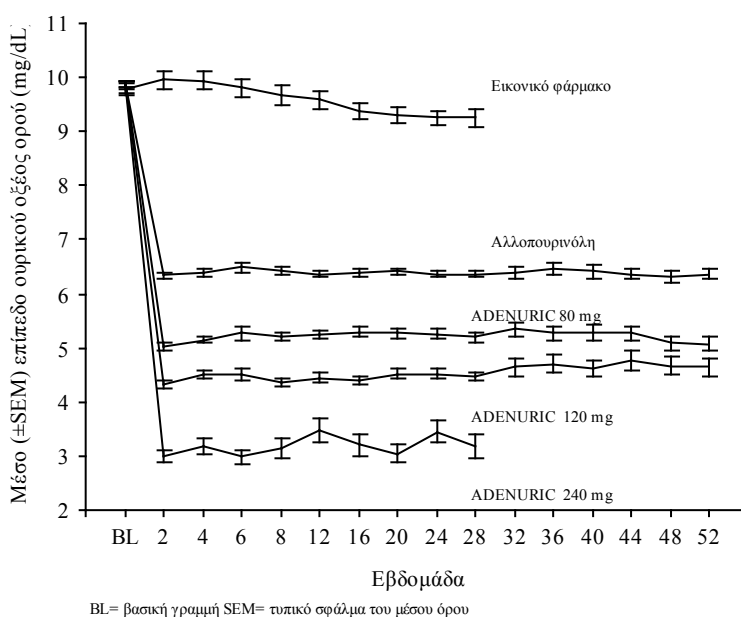
Πίνακας 2
Αναλογία ασθενών με επίπεδα ουρικού οξέος ορού <6,0 mg/dl (357 μmol/l)
Τελευταίες τρεις μηνιαίες επισκέψεις

Μελέτη	ADENURIC 80 mg ημερησίως	ADENURIC 120 mg ημερησίως	Αλλοπουρινόλη 300 / 100 mg ημερησίως ¹
APEX (28 εβδομάδες)	48% [*] (n=262)	65% ^{*, #} (n=269)	22% (n=268)

FACT (52 εβδομάδες)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Συνδυασμένα Αποτελέσματα	51%* (n=517)	63%* [#] (n=519)	22% (n=519)
* [†] αποτελέσματα από άτομα που λαμβάνουν είτε 100 mg ημερησίως (n=10: ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 και ≤ 2,0 mg/dl) ή 300 mg ημερησίως (n=509) συνενώθηκαν για αναλύσεις. * p < 0,001 έναντι αλλοπουρινόλης, [#] p < 0,001 έναντι 80 mg			

Η ικανότητα του ADENURIC να μειώσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν άμεση και συνεχής. Μείωση στο επίπεδο ουρικού οξέος ορού σε <6,0 mg/dl (357 μmol/l) σημειώθηκε κατά την επίσκεψη της Εβδομάδας 2 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σχέση με το χρόνο για κάθε ομάδα θεραπείας από τις δύο πιλοτικές μελέτες φάσης 3 φαίνονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1 Μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού συνδυασμένων πιλοτικών μελετών φάσης 3



Σημείωση: 509 ασθενείς έλαβαν αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως, σε 10 ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 και ≤ 2,0 mg/dl δόθηκε δόση 100 mg ημερησίως. (10 ασθενείς από τους 268 στη μελέτη APEX). 240 mg φεβουξοστάτης χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί η ασφάλεια της φεβουξοστάτης στο διπλάσιο της συνιστώμενης υψηλότερης δόσης.

Μελέτη CONFIRMS: Η CONFIRMS ήταν μια μελέτη στην φάση 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, 26-εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης 40 mg και 80 mg, σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg ή 200 mg, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία. 2269 ασθενείς ήταν τυχαιοποιημένοι: ADENURIC 40 mg QD (n=757), ADENURIC 80 mg QD (n=756), ή αλλοπουρινόλη 300/200 mg QD (n=756). Τουλάχιστον το 65% των ασθενών είχε ήπια-μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (με κάθαρση κρεατινίνης 30-89 ml/min). Προφύλαξη έναντι των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων.

Το ποσοστό των ασθενών με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό <6.0 mg/dL (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη, ήταν 45% για 40 mg φεβουξοστάτης, 67% για τη φεβουξοστάτη 80 mg και 42% για την αλλοπουρινόλη 300/200 mg.

Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία

Η μελέτη APEX αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα σε 40 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής > 1,5 mg/dl και ≤2,0 mg/dl). Για άτομα με νεφρική διαταραχή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αλλοπουρινόλη, η δόση είχε όριο τα 100mg ημερησίως. Το ADENURIC πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε 44% (80 mg ημερησίως), 45% (120 mg ημερησίως), και 60% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 0% στις ομάδες αλλοπουρινόλης 100 mg ημερησίως και στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην εκατοστιαία μείωση στη συγκέντρωση ουρικού οξέος ορού σε υγιή άτομα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία τους (58% στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 55% στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Μία ανάλυση σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία καθορίστηκε στη μελέτη CONFIRMS, και έδειξε ότι η φεβουξοστάτη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος σε < 6 mg/dl σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg σε ασθενείς που είχαν ουρική αρθρίτιδα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (65% σε ασθενείς που μελετήθηκαν).

Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με sUA ≥ 10 mg/dl

Περίπου το 40% των ασθενών (συνδυασμένες APEX και FACT) είχαν sUA βασικής γραμμής ≥ 10 mg/dl. Σε αυτή την υποομάδα το ADENURIC πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στις 3 τελευταίες επισκέψεις) σε 41% (80 mg ημερησίως), 48% (120 mg ημερησίως), και 66% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 9% στην ομάδα αλλοπουρινόλης 300 mg/100 mg ημερησίως και 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στην τελευταία επίσκεψη) για ασθενείς με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ≥ 10 mg/dl θεραπεύτηκαν με φεβουξοστάτη 40mg QD ήταν 27% (66/249), με φεβουξοστάτη 80 mg QD 49% (125/254) και με αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg QD 31% (72/230) αντίστοιχα.

Κλινικά αποτελέσματα: αναλογία ασθενών που απαιτούν θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας

ΜΕΛΕΤΗ APEX : Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στην θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με φεβουξοστάτη 80 mg (28%), αλλοπουρινόλη 300 mg (23%) και εικονικό φάρμακο (20%). Οι εξάρσεις αυξήθηκαν μετά την περίοδο προφύλαξης και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Μεταξύ του 46% και 55% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία για εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 28. Οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες της μελέτης (εβδομάδες 24-28) που παρατηρήθηκαν στο 15% (φεβουξοστάτη 80, 120 mg), 14% (αλλοπουρινόλη 300 mg) και 20% (εικονικό φάρμακο) των ατόμων.

ΜΕΛΕΤΗ FACT: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στη θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με τις θεραπευτικές ομάδες της φεβουξοστάτης 80 mg (22%) και της αλλοπουρινόλης 300 mg (21%). Μετά από την περίοδο προφύλαξης των 8-εβδομάδων, οι επιπτώσεις των εξάρσεων αυξήθηκαν και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου (64% και 70% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8-52). Οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες αυτής της μελέτης (εβδομάδες 49-52) που παρατηρήθηκαν ήταν στο 6-8% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg) και 11% (αλλοπουρινόλη 300 mg) των ατόμων.

Η αναλογία ατόμων που απαιτούν θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας (Μελέτη APEX και FACT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερη στις ομάδες που πέτυχαν ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή < 6,0 mg/dl, < 5,0mg/dl, ή <4,0 mg/dl σε σύγκριση με την ομάδα που πέτυχε

ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή $\geq 6,0$ mg/dl κατά τις τελευταίες 32 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διαστήματα Εβδομάδα 20-Εβδομάδα 24 έως Εβδομάδα 49 – 52).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (Ημέρα 1 έως τον Μήνα 6) ήταν 31% και 25% για τις ομάδες της φεβουξοστάτης 80mg και της αλλοπουρινόλης, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας μεταξύ των ομάδων της φεβουξοστάτης 80 mg και 40 mg.

Μακροπρόθεσμες, ανοιχτού τύπου επέκτασης μελέτες:

Μελέτη EXCEL (C02-021) : Η Exceλήταν μία μελέτη τριών ετών φάσης 3, ανοικτού τύπου, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με αλλοπουρινόλη, μελέτη ασφαλείας για ασθενείς που είχαν συμπληρώσει την πιλοτική φάση 3 των μελετών (APEX ή FACT). Ένα σύνολο 1.086 ασθενών είχαν εγγραφεί : ADENURIC 80 mgQD (n=649), ADENURIC 120mgQD (n=292) και αλλοπουρινόλη (300/100 mgQD (n=145). Περίπου το 69% των ασθενών δεν χρειάστηκε αλλαγή στη θεραπεία για την επίτευξη της τελικής σταθερής θεραπείας. Ασθενείς που είχαν 3 διαδοχικά sUA επίπεδα $> 6,0$ mg/dl αποσύρθηκαν.

Τα επίπεδα του ουρικού στον ορό διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου (π.χ. 91% και 93% των ασθενών της αρχικής θεραπείας με φεβουξοστάτη 80 mg και 120 mg, αντίστοιχα, είχαν sUA < 6 mg/dl τον Μήνα 36).

Τρία χρόνια δεδομένων έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας με λιγότερο από το 4% των ασθενών απαιτούν θεραπεία για έξαρση (δηλ. περισσότερο από το 96% των ασθενών δεν απαιτούσε θεραπεία για έξαρση) τους Μήνες 16-24 και τους Μήνες 30-36. Το 46% και το 38% των ασθενών στην τελική σταθερή θεραπεία της φεβουξοστάτης 80 ή 120 mgQD, αντίστοιχα, είχαν πλήρη υποχώρηση των αρχικών ψηλαφητών τόφων από την πρώτη έως την τελευταία επίσκεψη.

Η FOCUS (TMX-01-005) ήταν μελέτη 5 ετών, φάσης 2, ανοιχτού τύπου, πολυκεντρική, επέκτασης μελέτης ασφαλείας για τους ασθενείς που είχαν συμπληρώσει 4 εβδομάδες διπλής τυφλής δοσολογίας στη μελέτη TMX-00-004, 116 ασθενείς εγγράφηκαν και έλαβαν αρχικά φεβουξοστάτη 80 mgQD. Το 62% των ασθενών δεν χρειάστηκαν προσαρμογή της δοσολογίας για να παραμείνει η sUA < 6 mg/dl, και το 38% των ασθενών χρειάστηκαν αναπροσαρμογή δόσης για να επιτευχθεί η τελική σταθερή δόση.

Η αναλογία των ασθενών με τα επίπεδα του ουρικού οξέος $< 6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν μεγαλύτερη από 80% (81-100%) σε κάθε δόση φεβουξοστάτης.

Κατά τη φάση 3 των κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Τα ποσοστά αυτά ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν για την αλλοπουρινόλη (4,2%) (βλέπε παράγραφο 4.4). Αυξημένες τιμές TSH ($> 5,5$ μ IU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) και σε ασθενείς με αλλοπουρινόλη (5,8%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων-χρόνου (AUC) της φεβουξοστάτης αυξήθηκαν με τρόπο ανάλογο προς τη δόση έπειτα από απλές και πολλαπλές δόσεις των 10 mg έως 120 mg. Για δόσεις μεταξύ 120 mg και 300mg, παρατηρήθηκε για τη φεβουξοστάτη μια μεγαλύτερη από την ανάλογη με τη δόση αύξηση στην AUC. Δεν υπάρχει υπολογίσιμη συσσώρευση όταν δόσεις των 10 mg έως 240 mg χορηγούνται κάθε 24 ώρες. Η φεβουξοστάτη έχει φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) τελικής απέκκρισης περίπου 5 έως 8 ώρες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις πληθυσμού διεξάχθηκαν σε 211 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκε ADENURIC 40-240 mg ημερησίως. Γενικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της φεβουξοστάτης που υπολογίστηκαν από

αυτές τις αναλύσεις είναι συνεπείς με εκείνες που ελήφθησαν από υγιή άτομα, υποδεικνύοντας ότι υγιή άτομα είναι αντιπροσωπευτικά για φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση στον πληθυσμό ασθενών με ουρική αρθρίτιδα.

Απορρόφηση

Η φεβουξοστάτη απορροφάται ταχέως (t_{max} 1,0-1,5 ώρα) και καλά (τουλάχιστον 84%). Έπειτα από απλές ή πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 και 120 mg, η C_{max} είναι περίπου 2,8-3,2 μg/ml, και 5,0-5,3 μg/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο φεβουξοστάτης δεν έχει μελετηθεί.

Έπειτα από πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 mg ή από μια απλή δόση των 120 mg με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, υπήρξε μείωση 49% και 38% στη C_{max} και 18% και 16% μείωση στην AUC, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλλαγή στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού όπου εξετάστηκε (πολλαπλή δόση των 80 mg). Επομένως, το ADENURIC μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τροφές.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V_{ss}/F) σε σταθερή κατάσταση της φεβουξοστάτης κυμαίνεται από 29 έως 75 λίτρα έπειτα από του στόματος δόσεις των 10-300 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος της φεβουξοστάτης είναι περίπου 99,2% (κυρίως σε λευκωματίνη), και είναι σταθερή σε σχέση με το εύρος συγκέντρωσης με δόσεις των 80 και 120 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος των ενεργών μεταβολιτών κυμαίνεται από 82% έως 91%.

Βιομετατροπή

Η φεβουξοστάτη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω σύζευξης *διαμέσου* του συστήματος του ενζύμου διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ- τρανφεράση (UDPGT) και οξείδωσης *διαμέσου* του συστήματος κυτοχρώματος P450 (CYP). Τέσσερις φαρμακολογικά ενεργοί υδροξυλικοί μεταβολίτες έχουν αναγνωρισθεί, εκ των οποίων οι τρεις βρίσκονται στο ανθρώπινο πλάσμα. *In vitro* μελέτες χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος κατέδειξαν ότι εκείνοι οι οξειδωτικοί μεταβολίτες σχηματίστηκαν κυρίως από CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ή CYP2C9 και το γλυκορουνίδιο φεβουξοστάτης σχηματίστηκε κυρίως από UGT 1A1, 1A8, και 1A9.

Απέκκριση

Η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται τόσο από την ηπατική όσο και από τη νεφρική οδό. Έπειτα από του στόματος δόση 80 mg ^{14}C -επισημασμένη φεβουξοστάτη, περίπου το 49% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (3%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (30%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες του και οι συζεύκτες τους (13%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (3%). Πέραν της απέκκρισης στα ούρα, περίπου το 45% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (12%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (1%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες του και οι συζεύκτες τους (25%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (7%).

Νεφρική δυσλειτουργία

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις ADENURIC των 80 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η C_{max} της φεβουξοστάτης δεν άλλαξε, όσον αφορά άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση ολική AUC της φεβουξοστάτης αυξήθηκε κατά περίπου 1,8 φορές από 7,5 μg·h/ml στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 13,2 μg·h/ml στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι C_{max} και AUC των ενεργών μεταβολιτών αυξήθηκε έως 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις ADENURIC των 80 mg σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Τάξη A) ή μέτρια (Child-Pugh Τάξη B) ηπατική δυσλειτουργία, οι C_{max} και AUC της φεβουξοστάτης και των μεταβολιτών της δεν άλλαξε σημαντικά σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη C).

Ηλικία

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην AUC της φεβουξοστάτης ή των μεταβολιτών της έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις ADENURIC σε ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερα υγιή άτομα.

Φύλο

Έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις ADENURIC, οι C_{max} και AUC ήταν 24% και 12% υψηλότερες στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες, αντίστοιχα. Ωστόσο, διορθωμένες βάσει βάρους C_{max} και AUC ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο φύλων. Δεν απαιτείται ρύθμιση δόσης βάσει του φύλου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γενικά σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου.

Η μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής και η προσομείωση δεδομένων από αρουραίους, υποδεικνύει ότι, όταν συγχωρηγείται με φεβουξοστάτη, η κλινική δόση μερκαπτοπουρίνης/άζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση, διαταραχή της γονιμότητας

Σε αρσενικούς αρουραίους, στατιστικά σημαντική αύξηση σε όγκους της ουροδόχου κύστης (θήλωμα και καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο) βρέθηκε μόνο σε σχέση με λίθους ξανθίνης στην ομάδα υψηλής δόσης, σε περίπου 11 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Δεν υπήρξε σημαντική αύξηση σε άλλο τύπο όγκου είτε σε αρσενικούς είτε σε θηλυκούς ποντικούς ή αρουραίους. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται συνέπεια του ειδικού για το είδος μεταβολισμού της πουρίνης και της σύνθεσης των ούρων και δεν παρουσιάζει σχέση με την κλινική χρήση.

Μια τυπική σειρά ελέγχων γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψε βιολογικά σχετικές γονοτοξικές επιδράσεις για τη φεβουξοστάτη.

Η φεβουξοστάτη σε από του στόματος δόσεις έως 48 mg/kg/ημέρα βρέθηκε ότι δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική απόδοση σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

Δεν υπήρχαν αποδείξεις διαταραγμένης γονιμότητας, τερατογόνων επιδράσεων, ή κινδύνου για το έμβρυο λόγω της φεβουξοστάτης. Υπήρξε μητρική τοξικότητα υψηλής δόσης συνοδευόμενη από μείωση στο δείκτη απογαλακτισμού και μειωμένη ανάπτυξη των απογόνων σε αρουραίους σε περίπου 4,3 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Μελέτες τερατολογίας, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους που κυοφορούσαν σε περίπου 4,3 φορές και κονίκλους που κυοφορούσαν σε περίπου 13 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου, δεν αποκάλυψαν τερατογόνες επιδράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Μαγνήσιο στεατικό

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Ένυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη δισκίου

Opadry II, Yellow, 85F42129 που περιέχει:

Πολυβινυλική αλκοόλη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλες 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής κυνέλη (Aclar/PVC/Αλουμίνιο) 14 δισκίων.

Το ADENURIC 80 mg είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 14, 28, 42, 56, 84και 98 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MenariniInternationalOperationsLuxembourgS.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Λουξεμβούργο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απριλίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Δεκεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADENURIC 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης.

Έκδοχα με γνωστές επιδράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 114,75 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκία).

Ανοικτά κίτρινα προς κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου, που έχουν εγχάραξη «120» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ADENURIC ενδείκνυται για την θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (περιλαμβανομένου του ιστορικού, ή της παρουσίας, τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).

Το ADENURIC ενδείκνυται για την πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες με ενδιάμεσο προς υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου (ΣΛΟ).

Το ADENURIC ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ουρική αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη από του στόματος δόση ADENURIC είναι 80mg άπαξ ημερησίως ανεξάρτητα από τροφές. Εάν το ουρικό οξύ ορού είναι > 6mg/dl (357 μmol/l) έπειτα από 2-4 εβδομάδες, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση ADENURIC 120 mg άπαξ ημερησίως.

Το ADENURIC λειτουργεί αρκετά γρήγορα ώστε να επιτρέψει την επανεξέταση του ουρικού οξέος ορού έπειτα από 2 εβδομάδες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να μειωθεί και να διατηρηθεί το ουρικό οξύ ορού κάτω από τα 6mg/dl (357 μmol/l).

Συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6 μήνες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Λύσης Όγκου: Η συνιστώμενη από του στόματος δόση ADENURIC είναι 120 mg άπαξ ημερησίως ανεξάρτητα από τροφές.

Το ADENURIC θα πρέπει να ξεκινήσει δύο ημέρες πριν από την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας και να συνεχιστεί για 7 ημέρες το λιγότερο, ωστόσο η θεραπεία μπορεί να παραταθεί μέχρι και 9 ημέρες ανάλογα με την διάρκεια της χημειοθεραπείας κατά την κρίση του κλινικού γιατρού.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min, βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ουρική αρθρίτιδα: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Τάξη C).

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είναι 80 mg. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Σύνδρομο Λύσης Όγκου: Στην πιλοτική δοκιμή Φάσης III (FLORENCE) μόνο τα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στην δοκιμή. Δεν απαιτήθηκε ρύθμιση της δοσολογίας για τους εγγεγραμμένους ασθενείς με βάση την ηπατική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ADENURIC σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μέθοδος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Το ADENURIC πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας

Δεν συνιστάται θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μια αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC (καθορισμένα τελικά σημεία από την Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρο εγκεφαλικό) παρατηρήθηκε στη συνολική ομάδα φεβουξοστάτης σε σύγκριση με την ομάδα της αλλοπουρινόλης στις μελέτες APEX και FACT (1,3 έναντι 0,3 συμβάντα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών), αλλά όχι στη μελέτη CONFIRMS (βλέπε παράγραφο 5.1 για λεπτομερή χαρακτηριστικά των μελετών). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων APTC στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης 3 (APEX, FACT και CONFIRMS) ήταν 0,7 έναντι 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών. Σε μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC ήταν 1,2 και 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών για φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα.

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και δεν καθιερώθηκε αιτιολογική σχέση με τη φεβουξοστάτη. Προσδιορισμένοι παράγοντες κινδύνου μεταξύ αυτών των ασθενών ήταν ιατρικό ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου ή/και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με κίνδυνο ΣΛΟ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες με ενδιάμεσο προς υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου (ΣΛΟ) που θεραπεύονται με ADENURIC θα πρέπει να βρίσκονται υπό καρδιακή παρακολούθηση όπως αρμόζει κλινικά.

Φαρμακευτικό προϊόν αλλεργία / υπερευαισθησία

Σπάνιες αναφορές σοβαρών αντιδράσεων αλλεργίας/υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή σύνδρομο Stevens Johnson, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, έχουν συλλεχθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις συμβαίνουν μόνο κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με φεβουξοστάτη. Μερικοί, αλλά όχι όλοι από αυτούς του ασθενείς ανέφεραν νεφρική ανεπάρκεια και/ή προηγούμενη υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS-DrugReactionwithEosinophiliaandSystemicSymptoms) συσχετίστηκαν με πυρετό, αιματολογική, νεφρική ή ηπατική εμπλοκή σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται από τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν σοβαρά συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, συμβούν καθώς η έγκαιρη απόσυρση σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αντιδράσεις αλλεργίας/υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σ αυτόν τον ασθενή ανά πάσα στιγμή.

Οξεία επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (έξαρση ουρικής αρθρίτιδας)

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει μέχρι να έχει υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβούν κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω αλλαγής των επιπέδων ουρικού οξέος ορού που καταλήγει σε κινητοποίηση ουρικού οξέος από εναποθέσεις στους ιστούς. (βλέπε παρ. 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6 μήνες με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλέπε παρ. 4.2.). Εάν συμβεί έξαρση ουρικής αρθρίτιδας κατά τη θεραπεία με φεβουξοστάτη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακοπεί. Η έξαρση ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα ανάλογα με την περίπτωση για τον μεμονωμένο ασθενή. Συνεχής θεραπεία με φεβουξοστάτη μειώνει τη συχνότητα και την ένταση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας.

Εναπόθεση ζανθίνης

Σε ασθενείς στους οποίους ο ρυθμός σχηματισμού ουρικού οξέος είναι εξαιρετικά αυξημένος (π.χ. κακοήθης νόσος και θεραπεία της, σύνδρομο Lesch-Nyhan) η απόλυτη συγκέντρωση ζανθίνης στα ούρα μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να αυξηθεί σημαντικά ώστε να επιτρέψει την εναπόθεση στην ουροφόρο οδό. Αυτό δεν έχει παρατηρηθεί στην πιλοτική κλινική μελέτη με ADENURIC στο Σύνδρομο Λύσης Όγκου. Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με τη φεβουξοστάτη, η χρήση της σε ασθενείς με σύνδρομο Lesch-Nyhan δεν συνιστάται.

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη καθώς η αναστολή της οξειδάσης της ζανθίνης από την φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης στο πλάσμα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σοβαρή τοξικότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους.

Όπου η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης. Με βάση την μοντελοποίηση και την ανάλυση προσομοίωσης δεδομένων από μία προ-κλινική μελέτη σε αρουραίους, όταν συγχωρηγείται με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει ακολούθως να προσαρμόζεται με βάση την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και την έναρξη ενδεχόμενων τοξικών επιδράσεων

Λήπτες μοσχευμάτων οργάνων

Επειδή δεν υπάρχει εμπειρία σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων, η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Θεοφυλλίνη

Η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80mg και εφάπαξ δόσης θεοφυλλίνης 400mg σε υγιή άτομα έδειξε απουσία οποιασδήποτε φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (βλέπε παράγραφο 4.5). Η φεβουξοστάτη 80mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα θεοφυλλίνη χωρίς κίνδυνο αύξησης των επιπέδων της θεοφυλλίνης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120mg.

Ηπατικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης φάση 3 κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη και μετέπειτα περιοδικά βάσει κλινικής εκτίμησης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Λακτόζη

Τα δισκία φεβουξοστάτης περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτάσης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Βάσει του μηχανισμού δράσης της φεβουξοστάτης στην αναστολή της XO δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση. Αναστολή της XO από την φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων οδηγώντας σε τοξικότητα. Μελέτες αλληλεπιδράσεων της φεβουξοστάτης με άλλα φάρμακα (εκτός θεοφυλλίνης) που μεταβολίζονται από XO δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους.

Μοντελοποίηση και ανάλυση προσομοίωσης δεδομένων από μία προ-κλινική μελέτη σε αρουραίους, υποδεικνύει ότι σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε (βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.3)

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φεβουξοστάτης με άλλη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν διεξαχθεί. Κατά την πιλοτική δοκιμή του Συνδρόμου Λύσης Όγκου χορηγήθηκε φεβουξοστάτη 120mg ημερησίως σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αρκετά σχήματα χημειοθεραπείας συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Ωστόσο, αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο και φαρμάκου με νόσο δεν διερευνήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης.

Επομένως, πιθανές αλληλεπιδράσεις με οποιοδήποτε ταυτόχρονα χορηγούμενο κυτταροτοξικό φάρμακο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ροσιγλιταζόνη/CYP2C8 υποστρώματα

Η φεβουξοστάτη δείχθηκε να είναι ένας αδύναμος αναστολέας του CYP2C8 invitro. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, η συγχορήγηση 120mg φεβουξοστάτης QD με μία από του στόματος δόση 4mg ροσιγλιταζόνης δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης και του μεταβολίτη της N-δεσμεθυλροσιγλιταζόνης, υποδεικνύοντας ότι η φεβουξοστάτη δεν είναι ένζυμο αναστολέας του CYP2C8 in vivo. Επομένως, η συγχορήγηση φεβουξοστάτης με ροσιγλιταζόνη ή με άλλα CYP2C8 υποστρώματα, δεν αναμένεται να χρειαστεί οποιαδήποτε ρύθμιση της δόσης για αυτές τις ενώσεις.

Θεοφυλλίνη

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα έχει διεξαχθεί με φεβουξοστάτη, για να αξιολογηθεί κατά πόσον η αναστολή της ΧΟ ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της θεοφυλλίνης όπως έχει αναφερθεί με άλλους αναστολείς της ΧΟ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συγχορήγηση φεβουξοστάτης 80mgQD με εφάπαξ δόση θεοφυλλίνης 400mg δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική ή ασφάλεια της θεοφυλλίνης. Επομένως, δεν συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η φεβουξοστάτη 80mg και η θεοφυλλίνη δίνονται ταυτοχρόνως. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την φεβουξοστάτη 120mg.

Ναπροξένη και άλλοι αναστολείς γλυκουρονίδωσης

Ο μεταβολισμός της φεβουξοστάτης εξαρτάται από ένζυμα Ουριδίνης Γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT). Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη γλυκουρονίδωση, όπως τα ΜΣΑΦ και η προβενεσίδη, μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν την απέκκριση της φεβουξοστάτης. Σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χρήση φεβουξοστάτης και ναπροξένης 250 mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με αύξηση στην έκθεση σε φεβουξοστάτη (C_{max} 28%, AUC 41% και $t_{1/2}$ 26%). Σε κλινικές μελέτες η χρήση ναπροξένης ή άλλων ΜΣΑΦ/Cox-2 αναστολέων δεν συσχετίστηκε με τυχόν κλινικά σημαντική αύξηση σε ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγείται με ναπροξένη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της ναπροξένης.

Επαγωγείς γλυκουρονίδωσης

Ισχυροί επαγωγείς των ενζύμων UGT ενδέχεται πιθανώς να οδηγήσουν σε αυξημένο μεταβολισμό και μειωμένη αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση του ουρικού οξέος ορού 1-2 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με έναν ισχυρό επαγωγέα γλυκουρονίδωσης. Αντιστρόφως, διακοπή της θεραπείας ενός επαγωγέα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φεβουξοστάτης στο πλάσμα.

Κολχικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη

Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγηθεί με κολχικίνη ή ινδομεθακίνη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της συγχορηγούμενης δραστικής ουσίας.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για την φεβουξοστάτη όταν χορηγείται με υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται με φεβουξοστάτη. Χορήγηση φεβουξοστάτης (80 mg ή 120 mg μία φορά την ημέρα) με βαρφαρίνη δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιείς εθελοντές. Το INR και η δράση του παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση της φεβουξοστάτης.

Δεσιπραμίνη/υποστρώματα CYP2D6

Η φεβουξοστάτη φάνηκε ότι είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, 120 mg ADENURIC ημερησίως κατέληξαν σε μια μέση αύξηση κατά 22% στην AUC της δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος CYP2D6 που υποδεικνύει μια πιθανή ασθενή ανασταλτική δράση της φεβουξοστάτης στο ένζυμο CYP2D6 *in vivo*. Επομένως, η συγχορήγηση της φεβουξοστάτης με άλλα υποστρώματα CYP2D6 δεν αναμένεται να απαιτεί ρύθμιση δόσης για αυτές τις ενώσεις.

Αντιόξινα

Ταυτόχρονη κατάποση ενός αντιόξινου που περιέχει υδροξείδιο μαγνησίου και υδροξείδιο αργιλίου έχει φανεί ότι καθυστερεί την απορρόφηση της φεβουξοστάτης (περίπου 1 ώρα) και προκαλεί μια μείωση κατά 32% στην C_{max} , αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην AUC. Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τη χρήση αντιόξινων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα σχετικά με πολύ περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη, δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της φεβουξοστάτης στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του εμβρύου/

νεογέννητου. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στον τοκετό (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση αυτής της δραστικής ουσίας στο μητρικό γάλα και διαταραγμένη ανάπτυξη των θηλαζόντων νεογέννητων ζώων. Κίνδυνος σε θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία.

Γονιμότητα

Σε ζώα, μελέτες αναπαραγωγής έως και 48 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η επίδραση του ADENURIC στη ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Υπνηλία, ζάλη, παραισθησία και θάμβος όρασης έχουν αναφερθεί με τη χρήση της φεβουξοστάτης. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή προτού οδηγήσουν, χειριστούν μηχανές ή συμμετάσχουν σε επικίνδυνες δραστηριότητες μέχρις ότου να είναι αρκετά βέβαιοι ότι το ADENURIC δεν επηρεάζει αρνητικά την απόδοση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες (4.072 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από 10 mg έως 300 mg) και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είναι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, εξάνθημα και οίδημα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σπάνια σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετιζόντουσαν με συστηματικά συμπτώματα, έχουν συμβεί στην μετά κυκλοφορία εμπειρία.

Πινακοποιημένη λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία φεβουξοστάτης καταγράφονται παρακάτω.

Οι συχνότητες βασίζονται σε μελέτες και μετά την κυκλοφορία εμπειρία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμένων μακροπρόθεσμων μελετών παράτασης φάσης 3 και μετά την κυκλοφορία εμπειρία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα.

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	<u>Σπάνια</u> Πανκυτταροπενία, θρομβοκυττοπενία, ακοκκιοκυττάρωση*
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Σπάνια</u> Αναφυλακτικές αντιδράσεις*, υπερευαισθησία στο φάρμακο*
Ενδοκρινικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Αυξημένη θυρεοειδούς ορμόνη στο αίμα
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Σπάνια</u> Θάμβος όρασης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές***</u> Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας

	<u>Όχι συχνές</u> Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση βάρους <u>Σπάνιες</u> Μείωση σωματικού βάρους, αύξηση όρεξης, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Μειωμένη γεννητήσια ορμή, αϋπνία <u>Σπάνιες</u> Νευρικότητα
Διαταραχές Νευρικού Συστήματος	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία <u>Όχι συχνές</u> Ζάλη, παραισθησία, ημιπάρεση, υπνηλία, αλλαγές στη γεύση, υπαισθησία, υποσμία
Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου	<u>Σπάνιες</u> Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ, αποκλεισμός αριστερού σκέλους (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου)
Αγγειακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Υπέρταση, έξαψη, εξάνθεις, αιμορραγία (βλέπε παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου)
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Δύσπνοια, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Διάρροια**, ναυτία <u>Όχι συχνές:</u> Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, συχνές κενώσεις, μετεωρισμός, γαστρεντερική δυσφορία <u>Σπάνιες</u> Παγκρεατίτιδα, εξέλκωση του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Συχνές</u> Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας** <u>Σπάνια</u> ηπατική βλάβη*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Συχνές</u> Εξάνθημα <u>Όχι συχνές</u> Δερματίτιδα, κνίδωση, κνησμός, αποχρωματισμός του δέρματος, δερματική βλάβη, πετέχειες, εξάνθημα ωχράς κηλίδας, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες. <u>Σπάνιες</u> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, Σύνδρομο Stevens-Johnson*, αγγειοοίδημα*, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, γενικευμένο εξάνθημα (σοβαρό)*, ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, οζώδες ερύθημα, φυσαλιδώδη εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα*, ερυθηματώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Όχι συχνές</u> Αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός σπασμός, μυϊκή δυσκαμψία, θυλακίτιδα <u>Σπάνιες</u> Ραβδομύολυση*, αρθρίτιδα, δυσκαμψιά αρθρώσεων,

	μυοσκελετική δυσκαμψία
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιματοουρία, συχνή ούρηση, πρωτεϊνουρία <u>Σπάνιες</u> Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα*, επείγουσα ούρηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	<u>Σπάνιες</u> Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Συχνά</u> Οίδημα <u>Όχι συχνές</u> Κόπωση, πόνος στο θώρακα, , δυσφορία στο στήθος <u>Σπάνιες</u> Δίψα
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Όχι συχνές</u> Αύξηση αμυλάσης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, , αύξηση τριγλυκεριδίων του αίματος, αύξηση της χοληστερόλης του αίματος, μείωση του αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη, αύξηση του καλίου στο αίμα. <u>Σπάνιες</u> Αυξημένη γλυκόζη του αίματος, παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης στο αίμα*

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

**Επείγουσα-θεραπεία, μη-λοιμώδους διάρροιας, και διαταραχές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας στη συνδυασμένη φάση 3των μελετών είναι πιο συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτοχρόνως κολχικίνη

** Βλέπε παρ. 5.1 για επιπτώσεις των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας στην μεμονωμένη φάση 3 των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σπάνια έχουν συμβεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αναφυλακτικές αντιδράσεις /σοκ. Το σύνδρομοStevens-Johnsonκαι της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης χαρακτηρίζονται από προοδευτικά δερματικά εξανθήματα που σχετίζονται με φουσκάλες ή βλάβες του βλενογόνου και ερεθισμό των ματιών. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη μπορεί να συσχετίζονται με τα ακόλουθα συμπτώματα : δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από διεισδύσει κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, αλλά και βλάβες του δέρματος, οίδημα προσώπου, πυρετός, αιματολογικές ανωμαλίες όπως θρομβοκυτοπενία και ηωσινοφιλία και απλή ή πολλαπλή συμμετοχή οργάνων (ήπαρ και τα νεφρά συμπεριλαμβανομένου διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας) (βλέπε παράγραφος 4.4).

Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας παρατηρήθηκαν συχνά αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. Στη συνέχεια, η συχνότητα των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας μειώνονται σε ένα χρονικό διάστημα με ένα εξαρτώμενο τρόπο.Συνιστάται προφύλαξη για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σύνδρομο Λύσης Όγκου

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στην τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή Φάσης 3 πιλοτική μελέτη FLORENCE (FLO-01) που σύγκρινε την φεβουξοστάτημε την αλλοπουρινόλη (346 ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες και με ενδιάμεσο- προς- υψηλό κίνδυνο για ΣΛΟ), μόνον οι 22 (6,4%) των

ασθενών συνολικά παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα 11 (6,4%) ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν είτε ήπιες ή μέτριες. Συνολικά, η δοκιμή FLORENCE δεν επεσήμανε κάποια ιδιαίτερη ανησυχία ασφάλειας επιπρόσθετα στην προηγούμενη εμπειρία με το ADENURIC στην ουρική αρθρίτιδα, με την εξαίρεση των παρακάτω τριών ανεπιθύμητων ενεργειών (αναφέρονται παραπάνω στον πίνακα 1).

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αποκλεισμός αριστερού σκέλους, φλεβοκομβική ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: αιμορραγία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ασθενείς με υπερδοσολογία θα πρέπει αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκεύασμα ουρικής αρθρίτιδας, παρασκευάσματα που αναστέλλουν την παραγωγή ουρικού οξέος, κωδικός ATC: M04AA03

Μηχανισμός δράσης

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού της πουρίνης στον άνθρωπο και δημιουργείται με τη σειρά υποξανθίνη → ξανθίνη → ουρικό οξύ. Και τα δύο βήματα στις παραπάνω μεταμορφώσεις καταλύονται από την οξειδάση της ξανθίνης (XO). Η φεβουξοστάτη είναι ένα παράγωγο 2-αρυλικής θειαζόλης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική του επίδραση μειώνοντας το ουρικό οξύ ορού μέσω επιλεκτικής αναστολής της XO. Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός, μη πουρινικός επιλεκτικός αναστολέας της XO (NP-SIXO) με μια *in vitro* τιμή αναστολής K_i μικρότερη από ένα nanomolar. Η φεβουξοστάτη έχει καταδειχτεί ότι αναστέλλει δραστικά τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις μειωμένες μορφές XO. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η φεβουξοστάτη δεν αναστέλλει άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της πουρίνης ή της πυριμιδίνης, δηλαδή, στην απαμινάση γουανίνης, στη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης, στην οροτική φωσφοριβοσυλτρανσφεράση, στη μονοφωσφορική αποκαρβοξυλάση οροτιδίνης ή στην πουρινική νουκλεοσιδική φωσφορυλάση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ουρική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του ADENURIC καταδείχτηκε σε τρεις πιλοτικές μελέτες φάσης 3 (οι δύο πιλοτικές μελέτες APEX και FACT και η επιπλέον μελέτη CONFIRMS που περιγράφονται παρακάτω) που διεξάχθηκαν σε 4.101 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Σε κάθε πιλοτική μελέτη φάσης 3, το ADENURIC κατέδειξε ανώτερη ικανότητα να μειώσει και να διατηρήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις μελέτες APEX και FACT ήταν η αναλογία ασθενών των οποίων τα

τελευταία 3 μηνιαία επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). Στην επιπλέον φάση 3 της μελέτης CONFIRMS, της οποίας τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα μετά την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του ADENURIC, το πρωταρχικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών των οποίων τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ήταν <6,0 mg/dl κατά την τελευταία επίσκεψη. Κανένας ασθενής με μόσχευμα οργάνου δεν περιλήφθηκε σε αυτές τις μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μελέτη APEX: Η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης με αλλοπουρινόλη (APEX) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 28 εβδομάδων. Χίλιοι εβδομήντα δύο (1.072) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: εικονικό φάρμακο (n=134), ADENURIC 80 mg ημερησίως (n=267), ADENURIC 120 mg ημερησίως (n=269), ADENURIC 240 mg ημερησίως (n=134) ή αλλοπουρινόλη (300 mg ημερησίως [n=258] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής ≤1,5 mg/dl ή 100 mg ημερησίως [n=10] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής >1,5 mg/dl και ≤2,0 mg/dl). Διακόσια σαράντα mg φεβουξοστάτης (2 φορές η συνιστώμενη υψηλότερη δόση) χρησιμοποιήθηκαν ως δόση αξιολόγησης ασφάλειας.

Η μελέτη APEX έδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος ADENURIC 80 mg ημερησίως όσο και του ADENURIC 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενων δόσεων αλλοπουρινόλης 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) στη μείωση του ουρικού οξέος ορού (sUA) κάτω από 6 mg/dl (357 μmol/l) (βλέπε Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

Μελέτη FACT: Η ελεγχόμενη δοκιμή φεβουξοστάτης έναντι αλλοπουρινόλης (FACT) ήταν φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 52 εβδομάδων. Εφτακόσιοι εξήντα (760) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: ADENURIC 80 mg ημερησίως (n=256), ADENURIC 120 mg ημερησίως (n=251), ή αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως (n=253).

Η μελέτη FACT έδειξε τη στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σχήματος ADENURIC 80 mg ημερησίως όσο και του ADENURIC 120 mg ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σχήματος συμβατικά χρησιμοποιούμενης δόσης αλλοπουρινόλης 300 mg στη μείωση και διατήρηση του sUA κάτω από 6 mg/dl (357 μmol/l).

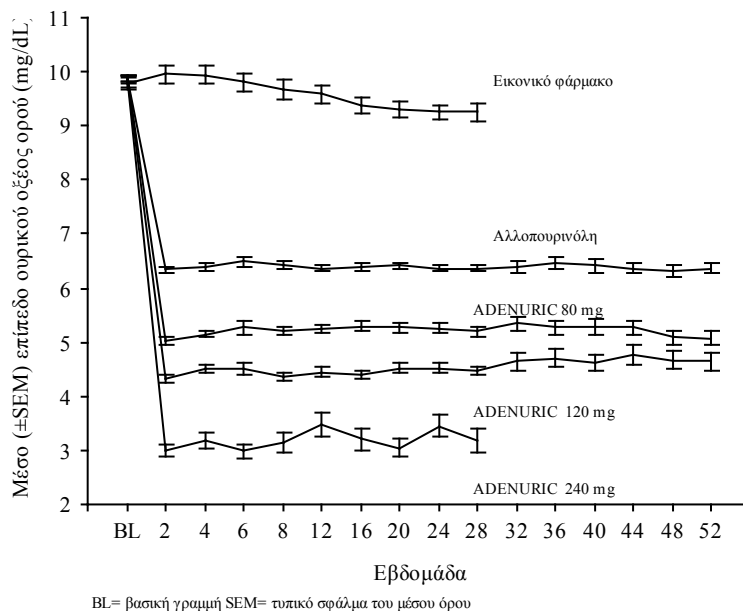
Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας:

Πίνακας 2
Αναλογία ασθενών με επίπεδα ουρικού οξέος ορού <6,0 mg/dl (357 μmol/l)
Τελευταίες τρεις μηνιαίες επισκέψεις

Μελέτη	ADENURIC 80 mg ημερησίως	ADENURIC 120 mg ημερησίως	Αλλοπουρινόλη 300 / 100 mg ημερησίως ¹
APEX (28 εβδομάδες)	48%* (n=262)	65%* [#] (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 εβδομάδες)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Συνδυασμένα Αποτελέσματα	51%* (n=517)	63%* [#] (n=519)	22% (n=519)
¹ αποτελέσματα από άτομα που λαμβάνουν είτε 100 mg ημερησίως (n=10: ασθενείς με κρεατινίνη ορού >1,5 και ≤2,0 mg/dl) ή 300 mg ημερησίως (n=509) συνενώθηκαν για αναλύσεις. * p < 0,001 έναντι αλλοπουρινόλης, [#] p < 0,001 έναντι 80 mg			

Η ικανότητα του ADENURIC να μειώσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν άμεση και συνεχής. Μείωση στο επίπεδο ουρικού οξέος ορού σε <6,0 mg/dl (357 μmol/l) σημειώθηκε κατά την επίσκεψη της Εβδομάδας 2 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σχέση με το χρόνο για κάθε ομάδα θεραπείας από τις δύο πιλοτικές μελέτες φάσης 3 φαίνονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1 Μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού συνδυασμένων πιλοτικών μελετών φάσης 3



Σημείωση: 509 ασθενείς έλαβαν αλλοπουρινόλη 300 mg ημερησίως, σε 10 ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 και ≤ 2,0 mg/dl δόθηκε δόση 100 mg ημερησίως. (10 ασθενείς από τους 268 στη μελέτη APEX).

240 mg φεβουξοστάτης χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί η ασφάλεια της φεβουξοστάτης στο διπλάσιο της συνιστώμενης υψηλότερης δόσης.

Μελέτη CONFIRMS: Η CONFIRMS ήταν μια μελέτη στην φάση 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, 26-εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης 40 mg και 80 mg, σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg ή 200 mg, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία. 2.269 ασθενείς ήταν τυχαιοποιημένοι: ADENURIC 40 mg (QD (n=757), ADENURIC 80 mg QD (n=756), ή αλλοπουρινόλη 300/200 mg QD (n=756).

Τουλάχιστον το 65% των ασθενών είχε ήπια-μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (με κάθαρση κρεατινίνης 30-89 ml/min). Προφύλαξη έναντι των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων.

Το ποσοστό των ασθενών με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό <6,0 mg/dL (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη, ήταν 45% για 40 mg φεβουξοστάτης, 67% για τη φεβουξοστάτη 80mg και 42% για την αλλοπουρινόλη 300/200 mg.

Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία

Η μελέτη APEX αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα σε 40 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. κρεατινίνη ορού βασικής γραμμής >1,5 mg/dl και ≤2,0 mg/dl). Για άτομα με νεφρική διαταραχή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αλλοπουρινόλη, η δόση είχε όριο τα 100 mg ημερησίως. Το ADENURIC πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε 44% (80 mg ημερησίως), 45% (120 mg ημερησίως), και 60% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 0% στις ομάδες αλλοπουρινόλης 100 mg ημερησίως και στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην εκατοστιαία μείωση στη συγκέντρωση ουρικού οξέος ορού σε υγιή άτομα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία τους (58% στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 55% στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Μία ανάλυση σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία καθορίστηκε στη μελέτη CONFIRMS, και έδειξε ότι η φεβουξοστάτη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος σε < 6 mg/dl σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg σε ασθενείς που είχαν ουρική αρθρίτιδα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (65% σε ασθενείς που μελετήθηκαν).

Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με sUA ≥ 10 mg/dl

Περίπου το 40% των ασθενών (συνδυασμένες APEX και FACT) είχαν sUA βασικής γραμμής ≥ 10 mg/dl. Σε αυτή την υποομάδα το ADENURIC πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στις 3 τελευταίες επισκέψεις) σε 41% (80 mg ημερησίως), 48% (120 mg ημερησίως), και 66% (240 mg ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με 9% στην ομάδα αλλοπουρινόλης 300 mg/100 mg ημερησίως και 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA < 6,0 mg/dl στην τελευταία επίσκεψη) για ασθενείς με τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό ≥ 10 mg/dl θεραπεύτηκαν με φεβουξοστάτη 40 mg QD ήταν 27% (66/249), με φεβουξοστάτη 80 mg QD 49% (125/254) και με αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg QD 31% (72/230) αντίστοιχα.

Κλινικά αποτελέσματα: αναλογία ασθενών που απαιτούν θεραπεία για εξάρση ουρικής αρθρίτιδας

ΜΕΛΕΤΗ APEX: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στην θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με φεβουξοστάτη 80 mg (28%), αλλοπουρινόλη 300 mg (23%) και εικονικό φάρμακο (20%). Οι εξάρσεις αυξήθηκαν μετά την περίοδο προφύλαξης και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Μεταξύ του 46% και 55% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία για εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 28. Οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες της μελέτης (εβδομάδες 24-28) που παρατήρηθηκαν στο 15% (φεβουξοστάτη 80, 120 mg), 14% (αλλοπουρινόλη 300 mg) και 20% (εικονικό φάρμακο) των ατόμων.

ΜΕΛΕΤΗ FACT: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, μία μεγαλύτερη αναλογία ατόμων στη θεραπευτική ομάδα της φεβουξοστάτης 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας συγκρινόμενη με τις θεραπευτικές ομάδες της φεβουξοστάτης 80 mg (22%) και της αλλοπουρινόλης 300 mg (21%). Μετά από την περίοδο προφύλαξης των 8-εβδομάδων, οι επιπτώσεις των εξάρσεων αυξήθηκαν και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου (64% και 70% των ατόμων που λάμβαναν θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την εβδομάδα 8-52). Οι εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες αυτής της μελέτης (εβδομάδες 49-52) που παρατηρήθηκαν ήταν στο 6-8% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg) και 11% (αλλοπουρινόλη 300 mg) των ατόμων.

Η αναλογία ατόμων που απαιτούν θεραπεία για εξάρση ουρικής αρθρίτιδας (Μελέτη APEX και FACT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερη στις ομάδες που πέτυχαν ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl, ή < 4,0 mg/dl σε σύγκριση με την ομάδα που πέτυχε ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά τη βασική γραμμή ≥ 6,0 mg/dl κατά τις τελευταίες 32 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διαστήματα Εβδομάδα 20-Εβδομάδα 24 έως Εβδομάδα 49 – 52).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας (Ημέρα 1 έως τον Μήνα 6) ήταν 31% και 25% για τις ομάδες της

φεβουξοστάτης 80 mg και της αλλοπουρινόλης, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε θεραπεία για τις εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας μεταξύ των ομάδων της φεβουξοστάτης 80 mg και 40 mg.

Μακροπρόθεσμες, ανοιχτού τύπου επέκτασης μελέτες:

Μελέτη EXCEL (C02-021) : Η Exceλήταν μία μελέτη τριών ετών φάσης 3, ανοικτού τύπου, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με αλλοπουρινόλη, μελέτη ασφαλείας για ασθενείς που είχαν συμπληρώσει την πιλοτική φάση 3 των μελετών (APEX ή FACT). Ένα σύνολο 1.086 ασθενών είχαν εγγραφεί : ADENURIC 80 mg QD (n=649), ADENURIC 120mg QD (n=292) και αλλοπουρινόλη (300/100 mg QD (n=145)). Περίπου το 69% των ασθενών δεν χρειάστηκε αλλαγή στη θεραπεία για την επίτευξη της τελικής σταθερής θεραπείας. Ασθενείς που είχαν 3 διαδοχικά sUA επίπεδα > 6,0 mg/dl απορυσύθηκαν.

Τα επίπεδα του ουρικού στον ορό διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου (π.χ. 91% και 93% των ασθενών της αρχικής θεραπείας με φεβουξοστάτη 80 mg και 120 mg, αντίστοιχα, είχαν sUA < 6 mg/dl τον Μήνα 36).

Τρία χρόνια δεδομένων έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας με λιγότερο από το 4% των ασθενών απαιτούν θεραπεία για έξαρση (δηλ. περισσότερο από το 96% των ασθενών δεν απαιτούσε θεραπεία για έξαρση) τους Μήνες 16-24 και τους Μήνες 30-36. Το 46% και το 38% των ασθενών στην τελική σταθερή θεραπεία της φεβουξοστάτης 80 ή 120 mg QD, αντίστοιχα, είχαν πλήρη υποχώρηση των αρχικών ψηλαφητών τόφων από την πρώτη έως την τελευταία επίσκεψη.

Η FOCUS (TMX-01-005) ήταν μελέτη 5 ετών, φάσης 2, ανοιχτού τύπου, πολυκεντρική, επέκτασης μελέτης ασφαλείας για τους ασθενείς που είχαν συμπληρώσει 4 εβδομάδες διπλής τυφλής δοσολογίας στη μελέτη TMX-00-004, 116 ασθενείς εγγράφηκαν και έλαβαν αρχικά φεβουξοστάτη 80 mg QD. Το 62% των ασθενών δεν χρειάστηκαν προσαρμογή της δοσολογίας για να παραμείνει η sUA < 6 mg/dl, και το 38% των ασθενών χρειάστηκαν αναπροσαρμογή δόσης για να επιτευχθεί η τελική σταθερή δόση.

Η αναλογία των ασθενών με τα επίπεδα του ουρικού οξέος < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν μεγαλύτερη από 80% (81-100%) σε κάθε δόση φεβουξοστάτης.

Κατά τη φάση 3 των κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5,0%). Τα ποσοστά αυτά ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν για την αλλοπουρινόλη (4,2%) (βλέπε παράγραφο 4.4). Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) και σε ασθενείς με αλλοπουρινόλη (5,8%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Λύσης Όγκου

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ADENURIC στην πρόληψη και θεραπεία του Συνδρόμου Λύσης Όγκου αξιολογήθηκε στην μελέτη FLORENCE (FLO-01). Το ADENURIC έδειξε ανώτερη και ταχύτερη δραστηριότητα μείωσης του ουρικού οξέος σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη.

Η FLORENCE ήταν μία τυχαιοποιημένη (1:1), διπλά τυφλή, φάσης III, πιλοτική δοκιμή που σύγκρινε το ADENURIC 120mg άπαξ ημερησίως με την αλλοπουρινόλη 200 ως 600mg ημερησίως (μέση ημερήσια δόση αλλοπουρινόλης [\pm τυπική απόκλιση]: 349.7 \pm 112.90mg) όσον αφορά τον έλεγχο του επιπέδου του ουρικού οξέος στον ορό. Επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να είναι υποψήφιοι για θεραπεία με την αλλοπουρινόλη ή να μην έχουν πρόσβαση στην ραβουρικόλη. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η περιοχή κάτω από την καμπύλη του ουρικού οξέος ορού (AUCsUA₁₋₈) και η μεταβολή των επιπέδων της κρεατινίνης ορού (sC) και τα δύο από την βασική γραμμή έως την Ημέρα 8.

Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 346 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία και με ενδιάμεσο/υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου. Η Μέση AUCsUA₁₋₈ (mgxh/dl) ήταν σημαντικά μικρότερη με το ADENURIC (514.0 \pm 225.71 έναντι 708.0 \pm 234.42; ελάχιστο τετράγωνο διαφοράςτων μέσων: -196.794 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: -238.600; -154.988]; p<.0001). Επιπλέον, το μέσο επίπεδο του ουρικού οξέος ορού ήταν σημαντικά μικρότερο με το ADENURIC από τις πρώτες 24 ώρες της θεραπείας και σε οποιοδήποτε επόμενο χρονικό σημείο. Καμία σημαντική διαφορά δεν έλαβε χώρα στην μέση μεταβολή της κρεατινίνης ορού (%) ανάμεσα

στο ADENURIC και την αλλοπουρινόλη (-0.83 ± 26.98 έναντι -4.92 ± 16.70 αντίστοιχα, ελάχιστο τετράγωνο διαφοράς των μέσων: 4.0970 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0.6467 ; 8.8406]; $p=0.0903$). Σε σχέση με τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, καμία σημαντική διαφορά δεν ανιχνεύθηκε όσον αφορά την εμφάνιση εργαστηριακού ΣΛΟ (8.1% και 9.2% στο σχήμα ADENURIC και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα; σχετικός κίνδυνος: 0.875 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.4408 ; 1.7369]; $p=0,8488$) ούτε κλινικού ΣΛΟ (1.7% και 1.2% στο σχήμα ADENURIC και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα; σχετικός κίνδυνος: 0.994 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.9691 ; 1.0199]; $p=1,0000$). Η επίπτωση της συνολικής θεραπείας—εμφανιζόμενα σημεία και συμπτώματα και ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 67.6% έναντι 64.7% και 6.4% έναντι 6.4% με ADENURIC και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα.

Στη μελέτη FLORENCE το ADENURIC κατέδειξε ανώτερο έλεγχο του ουρικού οξέος στον ορό σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη σε ασθενείς που προγραμματίστηκαν να λάβουν το τελευταίο φάρμακο. Δεν υπάρχουν παρόντα διαθέσιμα δεδομένα που να συγκρίνουν το ADENURIC με την ραβουρικάση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με οξύ σοβαρό ΣΛΟ, π.χ. σε ασθενείς που αποτυγχάνουν με άλλες θεραπείες μείωσης του ουρικού οξέος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων-χρόνου (AUC) της φεβουξοστάτης αυξήθηκαν με τρόπο ανάλογο προς τη δόση έπειτα από απλές και πολλαπλές δόσεις των 10 mg έως 120 mg. Για δόσεις μεταξύ 120 mg και 300 mg, παρατηρήθηκε για τη φεβουξοστάτη μια μεγαλύτερη από την αναλογία με τη δόση αύξηση στην AUC. Δεν υπάρχει υπολογίσιμη συσσώρευση όταν δόσεις των 10 mg έως 240 mg χορηγούνται κάθε 24 ώρες. Η φεβουξοστάτη έχει φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) τελικής απέκκρισης περίπου 5 έως 8 ώρες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις πληθυσμού διεξάχθηκαν σε 211 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκε ADENURIC 40-240 mg ημερησίως. Γενικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της φεβουξοστάτης που υπολογίστηκαν από αυτές τις αναλύσεις είναι συνεπείς με εκείνες που ελήφθησαν από υγιή άτομα, υποδεικνύοντας ότι υγιή άτομα είναι αντιπροσωπευτικά για φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση στον πληθυσμό ασθενών με ουρική αρθρίτιδα.

Απορρόφηση

Η φεβουξοστάτη απορροφάται ταχέως (t_{max} 1,0-1,5 ώρα) και καλά (τουλάχιστον 84%). Έπειτα από απλές ή πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 και 120 mg, η C_{max} είναι περίπου 2,8-3,2 μg/ml, και 5,0-5,3 μg/ml, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για το δισκίο φεβουξοστάτης δεν έχει μελετηθεί.

Έπειτα από πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις των 80 mg ή από μια απλή δόση των 120 mg με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, υπήρξε μείωση 49% και 38% στη C_{max} και 18% και 16% μείωση στην AUC, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλλαγή στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού όπου εξετάστηκε (πολλαπλή δόση των 80 mg). Επομένως, το ADENURIC μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τροφές.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V_{ss}/F) σε σταθερή κατάσταση της φεβουξοστάτης κυμαίνεται από 29 έως 75 λίτρα έπειτα από του στόματος δόσεις των 10-300 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος της φεβουξοστάτης είναι περίπου 99,2% (κυρίως σε λευκωματίνη), και είναι σταθερή σε σχέση με το εύρος συγκέντρωσης με δόσεις των 80 και 120 mg. Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος των ενεργών μεταβολιτών κυμαίνεται από 82% έως 91%.

Βιομετατροπή

Η φεβουξοστάτη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω σύζευξης διαμέσου του συστήματος του ενζύμου διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ-τρανφεράση (UDPGT) και οξείδωσης διαμέσου του συστήματος κυτοχρώματος P450 (CYP). Τέσσερις φαρμακολογικά ενεργοί υδροξυλικοί μεταβολίτες έχουν αναγνωριστεί, εκ των οποίων οι τρεις βρίσκονται στο ανθρώπινο πλάσμα. *In vitro* μελέτες

χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος κατέδειξαν ότι εκείνοι οι οξειδωτικοί μεταβολίτες σχηματίστηκαν κυρίως από CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ή CYP2C9 και το γλυκορουνίδιο φεβουξοστάτης σχηματίστηκε κυρίως από UGT 1A1, 1A8, και 1A9.

Απέκκριση

Η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται τόσο από την ηπατική όσο και από τη νεφρική οδό. Έπειτα από του στόματος δόση 80 mg ¹⁴C-επισημασμένη φεβουξοστάτη, περίπου το 49% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (3%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (30%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες του και οι συζεύκτες τους (13%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (3%). Πέραν της απέκκρισης στα ούρα, περίπου το 45% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως αμετάβλητη φεβουξοστάτη (12%), το ακυλο-γλυκορουνίδιο της δραστικής ουσίας (1%), οι γνωστοί οξειδωτικοί μεταβολίτες του και οι συζεύκτες τους (25%), και άλλοι άγνωστοι μεταβολίτες (7%).

Νεφρική δυσλειτουργία

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις ADENURIC των 80 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η C_{max} της φεβουξοστάτης δεν άλλαξε, όσον αφορά άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση ολική AUC της φεβουξοστάτης αυξήθηκε κατά περίπου 1,8 φορές από 7,5 μg·h/ml στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 13,2 μg·h/ml στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι C_{max} και AUC των ενεργών μεταβολιτών αυξήθηκε έως 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις ADENURIC των 80 mg σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Τάξη A) ή μέτρια (Child-Pugh Τάξη B) ηπατική δυσλειτουργία, οι C_{max} και AUC της φεβουξοστάτης και των μεταβολιτών της δεν άλλαξε σημαντικά σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη C).

Ηλικία

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην AUC της φεβουξοστάτης ή των μεταβολιτών της έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις ADENURIC σε ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερα υγιή άτομα.

Φύλο

Έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις ADENURIC, οι C_{max} και AUC ήταν 24% και 12% υψηλότερες στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες, αντίστοιχα. Ωστόσο, διορθωμένες βάσει βάρους C_{max} και AUC ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο φύλων. Δεν απαιτείται ρύθμιση δόσης βάσει του φύλου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γενικά σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου.

Η μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής και η προσομείωση δεδομένων από αρουραίους, υποδεικνύει ότι, όταν συγχορηγείται με φεβουξοστάτη, η κλινική δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης δόσης που συνταγογραφήθηκε προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση, διαταραχή της γονιμότητας

Σε αρσενικούς αρουραίους, στατιστικά σημαντική αύξηση σε όγκους της ουροδόχου κύστης (θήλωμα και καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο) βρέθηκε μόνο σε σχέση με λίθους ξανθίνης στην ομάδα υψηλής δόσης, σε περίπου 11 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Δεν υπήρξε σημαντική αύξηση σε άλλο τύπο όγκου είτε σε αρσενικούς είτε σε θηλυκούς ποντικούς ή αρουραίους. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται συνέπεια του ειδικού για το είδος μεταβολισμού της πουρίνης και της σύνθεσης των ούρων και δεν παρουσιάζει σχέση με την κλινική χρήση.

Μια τυπική σειρά ελέγχων γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψε βιολογικά σχετικές γονοτοξικές επιδράσεις για τη φεβουξοστάτη.

Η φεβουξοστάτη σε από του στόματος δόσεις έως 48 mg/kg/ημέρα βρέθηκε ότι δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική απόδοση σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

Δεν υπήρχαν αποδείξεις διαταραγμένης γονιμότητας, τερατογόνων επιδράσεων, ή κινδύνου για το έμβρυο λόγω της φεβουξοστάτης. Υπήρξε μητρική τοξικότητα υψηλής δόσης συνοδευόμενη από μείωση στο δείκτη απογαλακτισμού και μειωμένη ανάπτυξη των απογόνων σε αρουραίους σε περίπου 4,3 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Μελέτες τερατολογίας, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους που κυοφορούσαν σε περίπου 4,3 φορές και κονίκλους που κυοφορούσαν σε περίπου 13 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου, δεν αποκάλυψαν τερατογόνες επιδράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαγνήσιο στεατικό
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ένυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη δισκίου
Opadry II, Yellow, 85F42129 που περιέχει:
Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλες 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής κυψέλη (Aclar/PVC/Αλουμίνιο) 14 δισκίων.

Το ADENURIC 120 mg είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 14, 28, 42, 56, 84 και 98 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απριλίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Δεκεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(Ε) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ (ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Ή

Menarini – VonHeydenGmbH
LeipzigerStrasse 7-13
01097 Dresden
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για αυτό το προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα διενεργεί τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας, και οποιεσδήποτε εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ .

Ένα αναθεωρημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εανοι ημερομηνίες για την υποβολή μιας ΕΠΠΑ και της επικαιροποίησης του ΣΔΚ συμπίπτουν, θα δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα κατατίθεται στο ίδιο χρονικό διάστημα όπως η επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADENURIC 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Φεβουξοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη (ως μονοϋδρική).
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για χρήση από του στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Λουξεμβούργο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/447/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/002 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/005 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/006 42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/007 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/008 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ADENURIC 80 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADENURIC 80 mg δισκία
Φεβουξοστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International O. L. S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADENURIC 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Φεβουξοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη (ως μονοϋδρική).
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για χρήση από του στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
MenariniInternationalO. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Λουξεμβούργο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/447/003 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/004 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/009 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/010 42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/011 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/447/012 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ADENURIC 120 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADENURIC 120 mg δισκία
Φεβουξοστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International O. L. S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

ADENURIC 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ADENURIC 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Φεβουξοστάτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε μόνο για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό περιλαμβάνει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το ADENURIC και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το ADENURIC
3. Πώς να πάρετε το ADENURIC
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το ADENURIC
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και άλλες πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ADENURIC ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τα δισκία ADENURIC περιέχουν τη δραστική ουσία φεβουξοστάτη και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας που σχετίζεται με την περίσσεια ενός χημικού στο σώμα που ονομάζεται ουρικό οξύ. Σε ορισμένα άτομα, η ποσότητα ουρικού οξέος αυξάνεται σταδιακά στο αίμα και ενδέχεται να γίνει πολύ υψηλή για να παραμείνει διαλυτό. Όταν συμβαίνει αυτό, ενδέχεται να σχηματιστούν κρύσταλλοι ουρικού οξέος μέσα και γύρω από τις αρθρώσεις και τους νεφρούς. Οι κρύσταλλοι αυτοί μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδιο, έντονο πόνο, ερυθρότητα, θερμότητα και διόγκωση σε μια άρθρωση (γνωστό ως επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας). Αν δεν αντιμετωπιστεί, μεγαλύτερες εναποθέσεις που ονομάζονται τόφοι ενδέχεται να σχηματιστούν μέσα και γύρω από τις αρθρώσεις. Αυτοί οι τόφοι ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στις αρθρώσεις και τα οστά.

Το ADENURIC λειτουργεί μειώνοντας τα επίπεδα ουρικού οξέος. Διατηρώντας χαμηλά τα επίπεδα ουρικού οξέος μέσω λήψης ADENURIC άπαξ ημερησίως σταματά η σταδιακή αύξηση των κρυστάλλων, και με το πέρασμα του χρόνου μειώνονται τα συμπτώματα. Διατηρώντας επαρκώς χαμηλά τα επίπεδα ουρικού οξέος για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί επίσης να συρρικνωθούν οι τόφοι.

Τα δισκία ADENURIC 120mg χρησιμοποιούνται επίσης για την αντιμετώπιση και πρόληψη υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα που μπορεί να εμφανιστούν όταν ξεκινάτε τη λήψη χημειοθεραπείας για καρκίνους του αίματος.

Όταν δίνεται χημειοθεραπεία, τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται, και αναλόγως αυξάνονται τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα, εκτός και αν ο σχηματισμός του ουρικού οξέος προληφθεί.

Το ADENURIC είναι για ενήλικες.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ADENURIC

Μην πάρετε το ADENURIC:

- Αν είστε αλλεργικός στη φεβουξοστάτη σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρεται στην παράγραφο 6)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό σας προτού ξεκινήσετε να παίρνετε το ADENURIC:

- Εάν έχετε ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακά προβλήματα
- Εάν έχετε ή είχατε νεφρική νόσο και/ή σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις στην αλλοπουρινόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)
- Εάν έχετε ή είχατε ηπατική νόσο ή διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας
- Εάν λαμβάνετε θεραπεία για υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ως αποτέλεσμα συνδρόμου Lesch-Nyhan (μια σπάνια κληρονομική κατάσταση στην οποία υπάρχει υπερβολικό ουρικό οξύ στο αίμα)
- Εάν έχετε προβλήματα θυρεοειδούς

Εάν έχετε εμπειρία αλλεργικών αντιδράσεων με τη ADENURIC, σταμάτηστε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο (βλέπε επίσης παράγραφο 4).

Πιθανά συμπτώματα αλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να είναι :

- Εξάνθημα συμπεριλαμβανομένου σοβαρής μορφής (π.χ. φλύκταινες, οζίδια, φαγούρα, αποφολιδωτική εξάνθημα), κνησμός.
- Πρήξιμο των άκρων ή του προσώπου
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Πυρετό με διογκωμένους λεμφαδένες
- Αλλά επίσης απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές καταστάσεις με καρδιακή και κυκλοφορική ανακοπή

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν θα διακόψετε μόνιμα τη θεραπεία με ADENURIC.

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές δυνητικά απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα (σύνδρομο Stevens-Johnson) με τη χρήση της ADENURIC, που εμφανίζονται αρχικά ως κοκκινωπός στόχος, όπως κηλίδες ή κυκλικές κηλίδες συχνά με κεντρική κυψέλη στον κορμό. Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και επιπεφυκίτιδα (κόκκινα και πρησμένα μάτια). Το εξάνθημα μπορεί να εξελιχθεί σε εκτεταμένες φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος.

Εάν έχετε αναπτύξει το σύνδρομο Stevens-Johnson με τη χρήση φεβουξοστάτης, δεν πρέπει να ξεκινήσετε εκ νέου τη ADENURIC ανά πάσα στιγμή. Εάν αναπτύσσετε ένα εξάνθημα ή αυτά τα δερματικά συμπτώματα, αναζητήστε αμέσως συμβουλή από το γιατρό και ενημερώστε τον ότι παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν αυτή τη στιγμή περνάτε ένα επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας (αιφνίδια έναρξη έντονου πόνου, ερυθρότητας, θερμότητας και διόγκωσης σε μια άρθρωση), περιμένετε μέχρι να υποχωρήσει το επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας προτού ξεκινήσετε για πρώτη φορά τη θεραπεία με ADENURIC.

Για ορισμένα άτομα, τα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας ενδέχεται να αναζωπυρωθούν όταν ξεκινούν τη λήψη ορισμένων φαρμάκων που ελέγχουν τα επίπεδα ουρικού οξέος. Δεν παθαίνουν όλοι εξάρσεις, αλλά μπορεί να παρουσιάσετε εξάρση ακόμα κι αν παίρνετε ADENURIC, και ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες ή μήνες της θεραπείας. Είναι σημαντικό να συνεχίζετε να παίρνετε το ADENURIC ακόμα κι αν έχετε εξάρση, καθώς το ADENURIC εξακολουθεί να λειτουργεί για τη μείωση του ουρικού οξέος. Με το πέρασμα του χρόνου, οι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας θα συμβαίνουν λιγότερο συχνά και θα είναι λιγότερο επίπονες εάν συνεχίζετε να παίρνετε το ADENURIC κάθε ημέρα.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει συχνά άλλα φάρμακα, εάν απαιτείται, για να σας βοηθήσει να αποτραπούν ή να θεραπευτούν τα συμπτώματα των εξάρσεων (όπως ο πόνος και η διόγκωση σε μια άρθρωση).

Σε ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος (π.χ. σε αυτούς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία καρκίνου), η θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν το ουρικό οξύ μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της ξανθίνης στην ουροφόρο οδό, με πιθανές πέτρες, αν και αυτό δεν έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με το ADENURIC για το Σύνδρομο Λύσης Όγκου.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγξετε ότι το ήπαρ σας λειτουργεί φυσιολογικά.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και ADENURIC

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες καθώς ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το ADENURIC και ο γιατρός σας ενδέχεται να σκεφτεί τη λήψη απαραίτητων μέτρων:

- Μερκαπτοπουρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρκίνου)
- Αζαθειοπρίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της ανοσολογικής ανταπόκρισης)
- Θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)

Κύηση και θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ADENURIC μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας. Το ADENURIC δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό εάν το ADENURIC μπορεί να περάσει στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το ADENURIC εάν θηλάζετε, ή εάν σκοπεύετε να θηλάσετε.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Πρέπει να γνωρίζετε ότι μπορεί να νοιώσετε ζάλη, υπνηλία, θάμβος όρασης, αιμοδία ή μυρμηκίαση κατά τη θεραπεία και δεν θα πρέπει να οδηγείται ή να χειρίζεστε μηχανές εάν συμβεί αυτό.

Το ADENURIC περιέχει λακτόζη

Τα δισκία ADENURIC περιέχουν λακτόζη (ένα τύπο σακχάρου). Εάν σας έχουν πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ADENURIC

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο ημερησίως. Το οπίσθιο τμήμα της συσκευασίας κυψέλης είναι σημειωμένο με τις ημέρες της εβδομάδας ώστε να σας βοηθήσει να ελέγξετε ότι έχετε πάρει μια δόση κάθε ημέρα.
- Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Ουρική αρθρίτιδα

Το ADENURIC είναι διαθέσιμο σε δισκίο είτε των 80 mg είτε των 120 mg. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει την περιεκτικότητα που είναι πιο κατάλληλη για εσάς.

Συνεχίστε να παίρνετε το ADENURIC κάθε ημέρα ακόμα κι αν δεν παρουσιάζετε έξαρση ή επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας.

Πρόληψη και θεραπεία υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία

Το ADENURIC είναι διαθέσιμο ως 120 mg δισκίο.

Ξεκινήστε να παίρνετε το ADENURIC δύο ημέρες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας και συνεχίστε την χρήση του σύμφωνα με την συμβουλή του γιατρού σας. Συνήθως η θεραπεία είναι μικρού χρονικού διαστήματος.

Η εγκοπή στο δισκίο των 80 mg υπάρχει μόνο για να σας βοηθήσει στη θραύση του δισκίου σε περίπτωση που δυσκολεύεσθε να το καταπιείτε ολόκληρο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ADENURIC από την κανονική

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας ρωτήστε το γιατρό σας τι να κάνετε, ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ADENURIC

Εάν παραλείψατε μια δόση ADENURIC πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε εκτός εάν είναι ώρα για την επόμενη δόση σας, και στην περίπτωση αυτή παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρετε την επόμενη δόση τη σωστή ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ADENURIC

Μην σταματήσετε να παίρνετε το ADENURIC χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας ακόμα κι αν νοιώθετε καλύτερα. Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ADENURIC τα επίπεδα ουρικού οξέος σας μπορεί να ξεκινήσουν να αυξάνονται και τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν λόγω του σχηματισμού νέων κρυστάλλων ουρικού οξέος μέσα και γύρω από τις αρθρώσεις και τους νεφρούς σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως ή πηγαίστε στο πλησιέστερο τμήμα επειγόντων εάν οι κάτωθι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες συμβούν (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1000 ασθενείς), επειδή μία αλλεργική αντίδραση μπορεί να ακολουθήσει :

- αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία στο φάρμακο (βλέπε παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)
- δυννητικώς απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα που χαρακτηρίζονται από τη δημιουργία φυσαλίδων και απολέπιση του δέρματος και στην εσωτερική επιφάνεια των κοιλιοτήτων του σώματος, π.χ. στόμα, γεννητικά όργανα, επώδυνα έλκη στο στόμα και/ή στις γεννητικές περιοχές, που συνοδεύονται από πυρετό, πονόλαιμο και κούραση (σύνδρομο Stevens-Johnson/ Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση), ή από διογκωμένους λεμφαδένες, διόγκωση ήπατος, ηπατίτιδα (έως και ηπατική ανεπάρκεια), αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο

αίμα (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα Dress-DrugReactionwithEosinophiliaandSystemicSymptoms) (βλέπε παράγραφο 2)

- Γενικευμένο δερματικό εξάνθημα

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς):

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ήπατος
- διάρροια
- πονοκέφαλος
- εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένου διαφόρων ειδών εξανθήματα, παρακαλώ αναφερθείτε στις παραγράφους κάτωθι «όχι συχνές» και σπάνια)
- ναυτία
- αύξηση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας
- τοπική διόγκωση λόγω κατακράτησης υγρών στους ιστούς (οίδημα)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν αναφέρονται παραπάνω παρατίθενται κάτωθι.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς):

- μειωμένη όρεξη, αλλαγή στα επίπεδα σακχάρου αίματος (διαβήτης) του οποίου ένα σύμπτωμα μπορεί να είναι υπερβολική δίψα, αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αίματος, αύξηση σωματικού βάρους
- απώλεια ερωτικής επιθυμίας
- δυσκολία ύπνου, υπνηλία
- ζάλη, αιμωδία, μυρμηκίαση, μειωμένη ή αλλοιωμένη αίσθηση (υπαισθησία ή παραισθησία), αλλοιωμένη αίσθηση γεύσης, μειωμένη αίσθηση όσφρησης(υποσμία)
- μη φυσιολογικό ΗΚΓ, ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός παλμός, αίσθημα παλμών (ταχυπαλμία)
- εξάψεις ή ερυθρίαση (π.χ. κοκκίνισμα του προσώπου ή του αυχένα), αυξημένη αρτηριακή πίεση, αιμορραγία (αιμορραγία, παρατηρείται μόνο σε ασθενείς που παίρνουν χημειοθεραπεία για διαταραχές του αίματος)
- βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, δυσφορία στο στήθος ή πόνος, φλεγμονή των ρινικών διόδων και / ή του λάρυγγα (λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού), βρογχίτιδα
- ξηροστομία, κοιλιακός πόνος/δυσφορία ή αέρια, καύσος στομάχου/δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, πιο συχνές κενώσεις, έμετος, δυσφορία στομάχου
- κνησμός, κνίδωση, φλεγμονή,δυσχρωματισμός του δέρματος, μικρές κόκκινες ή μωβ κηλίδες στο δέρμα, μικρές επίπεδες κόκκινες κηλίδες στο δέρμα, κόκκινη περιοχή στο δέρμα που καλύπτεται με μικρές συρρέοντα εξογκώματα, εξάνθημα, περιοχές ερυθρότητας και κηλίδες στο δέρμα, άλλου τύπου δερματολογικές καταστάσεις,μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, πόνος σε μύες/αρθρώσεις, θυλακίτιδα ή αρθρίτιδα (φλεγμονή αρθρώσεων συνήθως συνοδευόμενη από πόνο, διόγκωση ή/και δυσκαμψία), πόνος στα άκρα, πόνος στη πλάτη, μυϊκός σπασμός
- αίμα στα ούρα, μη φυσιολογική συχνή ούρηση, μη φυσιολογικές εξετάσεις ούρων (αυξημένο επίπεδο πρωτεϊνών στα ούρα), μείωση στην ικανότητα των νεφρών να λειτουργούν κανονικά
- κόπωση, πόνος στο θώρακα, δυσφορία στο θώρακα.
- Λίθοι στη χοληδόχο κύστη ή στο χοληδόχο πόρο (χολολιθίαση)
- αύξηση του επιπέδου διέγερσης της θυρεοειδούς ορμόνης (TSH) στο αίμα
- αλλαγές στις εξετάσεις αίματος ή στην ποσότητα των αιμοσφαιρίων ή των αιμοπεταλίων (μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος)
- πέτρες στα νεφρά
- Στυτικές δυσκολίες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς) είναι:

- μυϊκή βλάβη, μια κατάσταση η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι σοβαρή. Μπορεί να προκαλέσει μυϊκά προβλήματα και ιδιαίτερα, αν την ίδια στιγμή, αισθάνεστε αδιαθεσία ή έχετε υψηλή θερμοκρασία μπορεί να έχει προκληθεί από μη φυσιολογική μυϊκή βλάβη. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν αισθανθείτε μυϊκό πόνο, ευαισθησία, ή αδυναμία.

- Σοβαρό οίδημα των βαθύτερων στιβάδων του δέρματος, ιδιαίτερα γύρω από τα χείλη, τα μάτια, τα γεννητικά όργανα, τις άκρες χείρες, τους άκρους πόδες ή τη γλώσσα, με πιθανή ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή
- Υψηλό πυρετό σε συνδυασμό με δερματικό εξάνθημα όπως της ιλαράς, διογκωμένους λεμφαδένες, διόγκωση ήπατος, ηπατίτιδα (έως και ηπατική ανεπάρκεια), αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο αίμα (λευκοκυττάρωση, με ή χωρίς ηωσινοφιλία)
- Ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), διαφόρων μορφών εξανθήματα (π.χ κνησμός, με λευκές κηλίδες, με φουσκάλες, με φουσκάλες που περιέχουν πύον, με απολέπιση του δέρματος, εξάνθημα όπως της ιλαράς), εκτεταμένο ερύθημα, νέκρωση, και πομφολυγώδης αποκόλληση της επιδερμίδας και των βλεννογόνων μεμβρανών, με αποτέλεσμα την απολέπιση και πιθανή σήψη (σύνδρομο Steven-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- νευρικότητα
- αίσθημα δίψας
- Εμβοές στα αυτιά
- Θάμβος όρασης, μεταβολή της όρασης
- Αλωπεκία
- Εξέλκωση του στόματος
- Φλεγμονή στο πάγκρεας, συνήθη συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος
- Αυξημένη εφίδρωση
- μείωση βάρους, αυξημένη όρεξη, ανεξέλεγκτη απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- Δυσκαμνία μυών και / ή αρθρώσεων
- Ασυνήθιστα χαμηλά αιμοσφαίρια (λευκά ή ερυθρά αιμοσφαίρια)
- Επείγουσα ανάγκη ούρησης
- Αλλαγές ή μείωση της ποσότητας των ούρων που οφείλεται σε φλεγμονή στα νεφρά (διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα)
- Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- Κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος)
- Ηπατική βλάβη
- Αυξημένα επίπεδα της κρεατινικής φωσφοκινάσης στο αίμα (ένας δείκτης μυϊκής βλάβης)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V*.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ADENURIC

- Φυλάξτε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές οδηγίες διατήρησης.

Μην πετάτε οποιαδήποτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο συσκευασίας και άλλες πληροφορίες

Τι περιέχει το ADENURIC

Η δραστική ουσία είναι η φεβουξοστάτη.
Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg ή 120 mg φεβουξοστάτης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαγνήσιο στεατικό, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, ένυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: Opadry II yellow, 85F42129 που περιέχει: πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλες 3350, τάλκη, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

Εμφάνιση του ADENURIC και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ADENURIC έχουν ανοικτό κίτρινο προς κίτρινο χρώμα και σχήμα καψακίου.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80 mg είναι σημειωμένα στη μια πλευρά με «80» και στην άλλη πλευρά με μία εγκοπή. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 120 mg είναι σημειωμένα στη μια πλευρά με «120».

Το ADENURIC 80 mg και 120 mg είναι συσκευασμένα σε διαφανή (Aclar/PVC/Aluminium) κυψέλη των 14 δισκίων.

Το ADENURIC 80 mg και 120 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 42, 56, 84 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Γαλλία

H

Menarini – Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC”
Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

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

тел.: +359 2 96 55 365

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel : + 385 1 4821 361

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +468355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

Latvija

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφόρησης

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>