

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 80 mg febuksostatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 76,50 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Bładożółte lub żółte tabletkę powlekane w kształcie kapsułki z jednostronnie wytłoczonym symbolem „80”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej hiperurykemie w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

Produkt leczniczy ADENURIC jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana doustna dawka produktu ADENURIC to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi jest > 6 mg/dl (357 μmol/l), można rozważyć zastosowanie produktu ADENURIC w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu ADENURIC jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μmol/l).

Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4.).

Osoby w wieku podeszłym

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 5.2).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg. Dostępne są ograniczone informacje od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu ADENURIC u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

ADENURIC należy przyjmować doustnie i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienione w punkcie 6.1 (patrz również punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Nie zaleca się leczenia febuksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia.

Liczbowo większą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu, udar nie prowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febuksostatem w porównaniu do grupy leczonej allopurynolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu do 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu CONFIRMS (patrz punkt 5.1 gdzie podane są informacje dotyczące badań). Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC w połączonych badaniach 3 fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat dla febuksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat dla allopurynołu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic i nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z febuksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie.

Alergia/nadwrażliwość na produkt

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszych miesięcy leczenia febuksostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) nadwrażliwość na allopuryinol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) były w niektórych przypadkach związane z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów należy poinformować o oznakach oraz objawach i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona ponieważ wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół

Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

Ostre napady dny (zaostżenia dny moczanej)

Leczenia febuksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczanej. Zaostżenie dny moczanej może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach (patrz punkt 4.8 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia febuksostatem zaleca się profilaktykę lekami z grupy NLPZ lub kolchicyną przeciw zaostżeniom dny moczanej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.2).

W razie wystąpienia zaostżenia dny w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostżenie dny moczanej można równocześnie leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostżeń dny.

Odkładanie się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach.

Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów leczonych równocześnie merkaptopuryną/azatiopryną ze względu na powodowane przez febuksostat hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) co może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny/azatiopryny w osoczu i prowadzić do ciężkiej toksyczności.

Nie przeprowadzono badań interakcji u ludzi.

Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny. W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy ściśle monitorować a dawki merkaptopuryny/azatiopryny należy następnie dostosować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie i wystąpienia objawów toksyczności.

Pacjenci po przeszczepach narządów

Ponieważ brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu u pacjentów po przeszczepach narządów, nie zaleca się stosowania febuksostatu u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Teofilina

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg i pojedynczej dawki 400 mg teofiliny nie wykazało jakiegokolwiek interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febuksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równocześnie teofiliną bez ryzyka wystąpienia podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych fazy 3 zaobserwowano łagodne zaburzenia w testach czynnościowych wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu czynnościowego wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febuksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia tarczycy

W długofalowych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano zwiększone stężenia TSH ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 5.1).

Laktoza

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznie występującymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

W oparciu o mechanizm działania hamującego XO przez febuksostat, nie zaleca się równoczesnego stosowania tych leków. Hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji leków (oprócz teofiliny) metabolizowanych przez oksydazę ksantynową (XO) i febuksostatu u ludzi.

W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi cytotoksycznymi środkami chemoterapeutycznymi. Nie są dostępne żadne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania febuksostatu w trakcie innego leczenia cytotoksycznego.

Rosiglitazon/substraty CYP2C8

Wykazano, iż febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy jednoczesne podanie 120 mg febuksostatu na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rosiglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rosiglitazonu i jego metabolitu N-desmetyl rosiglitazonu, co wskazuje że febuksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana dawkowania podczas jednoczesnego podawania febuksostatu i rosiglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

Teofilina

Przeprowadzono badanie interakcji dla febuksostatu u zdrowych ochotników, aby ocenić czy hamowanie XO może prowadzić do wzrostu stężenia teofiliny w osoczu, tak jak zgłaszano dla innych inhibitorów XO. Wyniki badania wykazały, iż jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg na dobę z pojedynczą dawką 400 mg teofiliny nie ma wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Z tego względu nie zaleca się zachowania specjalnej ostrożności w przypadku równoczesnego podawania febuksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Naprosen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febuksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febuksostatu. U zdrowych uczestników badań równoczesne stosowanie febuksostatu i naproksenu 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febuksostat (C_{\max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych leków z grupy NLPZ/inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości zdarzeń niepożądanych.

Febuksostat może być podawany jednocześnie z naproksenem bez konieczności modyfikacji dawki febuksostatu lub naproksenu.

Leki indukujące glukuronidację

Leki silnie indukujące enzymy UGT mogą potencjalnie prowadzić do zwiększenia metabolizmu i zmniejszenia skuteczności febuksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do zwiększonych stężeń febuksostatu w osoczu.

Kolchicyna/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

Febuksostat może być podawany jednocześnie z kolchicyną lub indometacyną bez konieczności modyfikacji dawki febuksostatu lub drugiej równocześnie stosowanej substancji czynnej.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febuksostatu w przypadku jednoczesnego podawania z hydrochlorotiazylem.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny w przypadku jednoczesnego podawania z febuksostatem. Podawanie febuksostatu (80 mg lub 120 mg raz na dobę) jednocześnie z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę warfaryny u zdrowych ochotników. Wskaźnik INR i aktywność czynnika krzepnięcia VII również nie uległy zmianie po jednoczesnym podawaniu febuksostatu.

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*. W badaniu zdrowych uczestników dawka 120 mg produktu ADENURIC na dobę powodowała zwiększenie o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febuksostatu na enzym CYP2D6 *in vivo*. Z tego względu nie należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie febuksostatu z innymi substratami CYP2D6 będzie wymagać modyfikacji dawki tych leków.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wykazano, że jednoczesne zażycie leku zobojętniającego sok żołądkowy, zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu, opóźnia wchłanianie febuksostatu (o około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia C_{max} , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany wartości AUC. Z tego względu febuksostat można przyjmować niezależnie od stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych otrzymanych z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/norododka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Febuksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febuksostat przenika do pokarmu kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie tej substancji czynnej do mleka i zaburzenia rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego piersią. Febuksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ produktu ADENURIC na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano związane ze stosowaniem febuksostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub podejmowania niebezpiecznych czynności do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że produkt ADENURIC nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką produktu Adenuric – 10 mg do 300 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymienione są częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) reakcje niepożądane, występujące u pacjentów leczonych febuksostatem.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Reakcje niepożądane związane z leczeniem w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych oraz po wprowadzeniu do obrotu

| | |
|---------------------------------------|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Rzadko</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza* |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt* |
| Zaburzenia endokrynologiczne | <u>Niezbyt często</u> Zwiększone stężenie TSH |
| Zaburzenia oka | <u>Rzadko</u> Niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <u>Często***</u> Zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość |
| Zaburzenia układu nerwowego | <u>Często</u> Ból głowy <u>Niezbyt często</u> Zawroty głowy, parestezje, niedowład połowiczy, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu |
| Zaburzenia ucha i błędnika | <u>Rzadko</u> Szumy uszne |
| Zaburzenia serca | <u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG |
| Zaburzenia naczyniowe | <u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie, uderzenia gorąca |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki | <u>Niezbyt często</u> Duszność, zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, kaszel |

| | |
|---|--|
| piersiowej i śródpiersia | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | <p><u>Często</u> Biegunka**, nudności <u>Niezbyt często</u> Ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przelykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy</p> <p><u>Rzadko</u> Zapalenie trzustki, owrzodzenie jamy ustnej</p> |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <p><u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby** <u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa</p> <p><u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczką*, uszkodzenie wątroby*</p> |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <p><u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące mniejszą częstością, patrz poniżej) <u>Niezbyt często</u> Zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa</p> <p><u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, rumień, wysypka złuszczająca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka swędząca*, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna, łysienie, nadmierne pocenie się</p> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <p><u>Niezbyt często</u> Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki</p> <p><u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, sztywność stawów, sztywność mięśniowo-stawowa</p> |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | <p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz</p> <p><u>Rzadko</u> Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*, parcie na mocz</p> |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <p><u>Niezbyt często</u> Zaburzenia erekcji</p> |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <p><u>Często</u> Obrzęk <u>Niezbyt często</u> Zmęczenie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej</p> <p><u>Rzadko</u> Pragnienie</p> |
| Badania diagnostyczne | <p><u>Niezbyt często</u> Zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi</p> |

| | |
|--|---|
| | <p><u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*</p> |
|--|---|

- * Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.
- ** Związana z leczeniem, o podłożu niezakaźnym biegunka i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach fazy 3 są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchicyną.
- *** Patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z informacjami dotyczącymi częstości przypadków zaostrenia dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy III.

Opis niektórych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i reakcji anafilaktycznych/wstrząsu, po przyjęciu febeksostatu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką skórą z pęcherzami lub uszkodzeniem błon śluzowych i podrażnieniem oczu. Reakcji nadwrażliwości na febeksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszcających wysypek, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowymi (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

Objawy dny moczanowej obserwowano często wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia. Następnie, częstość zaostrenia dny moczanowej malała z upływem czasu. Zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw dnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować u pacjentów leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA03

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna → ksantyna → kwas moczowy. Oba etapy w powyższych transformacjach są katalizowane przez oksydazę ksantynową (XO). Febeksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne polegające na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febeksostat to silny, niepurynowy selektywny inhibitor XO

(NP-SIXO) z wartością hamowania Ki *in vitro* poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postacie XO. W stężeniach terapeutycznych febuksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyliny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Skuteczność kliniczną produktu ADENURIC wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych 3 fazy (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 1832 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym 3 fazy produkt ADENURIC wykazywał się lepszą zdolnością zmniejszania i utrzymywania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 µmol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu ADENURIC, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

Badanie APEX: APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym 3 fazy. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg na dobę (n=267), ADENURIC 120 mg na dobę (n=269), ADENURIC 240 mg na dobę (n=134) lub allopurynol (300 mg na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy ≤1,5 mg/dl lub 100 mg na dobę [n=10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie >1,5 mg/dl i ≤2,0 mg/dl). Jako dawkę oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febuksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno produktu ADENURIC 80 mg na dobę, jak i produktu ADENURIC 120 mg na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą standardowo stosowane dawki allopurynolu 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l) (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

Badanie FACT: FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym 3 fazy. Dokonano randomizacji siedmiuset sześćdziesięciu (760) pacjentów: ADENURIC 80 mg na dobę (n=256), ADENURIC 120 mg na dobę (n=251) lub allopurynol 300 mg na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno produktu ADENURIC 80 mg na dobę, jak i produktu ADENURIC 120 mg na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą standardowo stosowaną dawkę allopurynolu 300 mg w zakresie zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

Tabela 2
Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 µmol/l)
Ostatnie trzy comiesięczne wizyty

| Badanie | ADENURIC 80 mg /dobę | ADENURIC 120 mg /dobę | Allopurynol 300/100 mg /dobę ¹ |
|---------|-------------------------|--------------------------|--|
|---------|-------------------------|--------------------------|--|

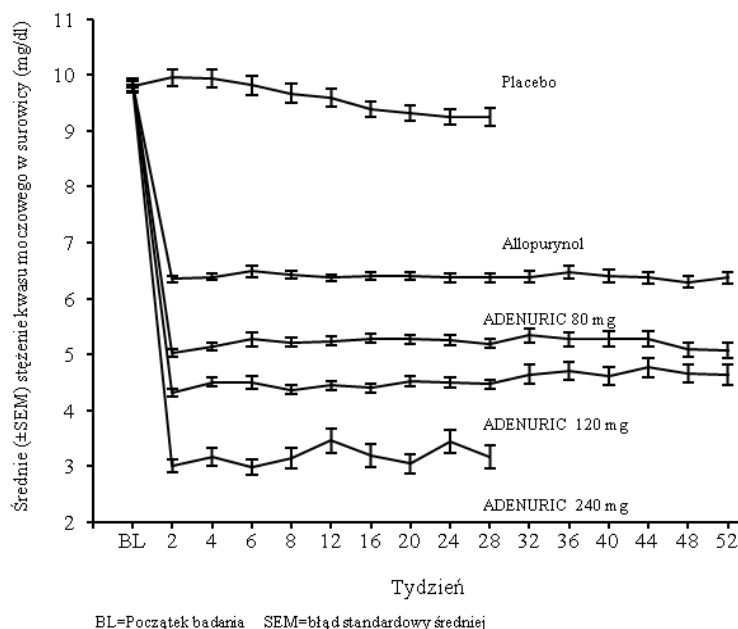
| | | | |
|-----------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| APEX (28 tygodni) | 48%* (n=262) | 65%*,# (n=269) | 22% (n=268) |
| FACT (52 tygodnie) | 53%* (n=255) | 62%* (n=250) | 21% (n=251) |
| Wyniki sumaryczne | 51%* (n=517) | 63%*,# (n=519) | 22% (n=519) |

¹ Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg/dobę (n=10: pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i ≤2,0 mg/dl) lub 300 mg/dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz.

* p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg

Produkt ADENURIC zmniejszał stężenia kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357 μmol/l) stwierdzano do wizyty w tygodniu 2, a następnie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy wraz z upływem czasu dla każdej grupy leczenia w dwóch podstawowych badaniach klinicznych 3 fazy są przedstawione na Wykresie 1.

Wykres 1. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi – połączone wyniki z podstawowych badań 3 fazy



Uwaga: 509 pacjentów otrzymywało allopurynol 300 mg na dobę; 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie >1,5 i ≤2,0 mg/dl otrzymywało dawkę 100 mg na dobę (10 pacjentów z 268 w badaniu APEX).

Dawkę 240 mg febuksostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania febuksostatu w dawce dwukrotnie większej od zalecanej maksymalnej dawki.

Badanie CONFIRMS – badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy 3. prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febuksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczanową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: ADENURIC 40 mg na dobę (n=757), ADENURIC 80 mg na dobę (n=756) lub allopurynol w dawce 300/200 mg na dobę (n=756). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczanowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej (357 μmol/l) wynosił, odpowiednio, 45 % w przypadku febuksostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febuksostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurynolu w dawce 300/200 mg.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z niewydolnością nerek (tzn. wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla produktu ADENURIC u 44% (80 mg na dobę), 45% (120 mg na dobę) i 60% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol w dawce 100 mg na dobę i placebo.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u zdrowych uczestników, bez względu na czynność nerek (58% w grupie z prawidłową czynnością nerek i 55% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy u pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że febuksostat był znacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do $<6,0$ mg/dl w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg/200 mg u pacjentów z dną moczanową i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (65% badanych pacjentów).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto dla produktu ADENURIC u 41% (80 mg na dobę), 48% (120 mg na dobę) i 66% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem w dawce 300 mg/100 mg na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl podczas wizyty końcowej) u pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl, leczonych febuksostatem w dawce 40 mg raz na dobę wynosił odpowiednio 27% (66/249), dla febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę 49% (125/254) i dla allopurynolu w dawce 300/200 mg raz na dobę 31% (72/230).

Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej

Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol 300 mg (23%) i placebo (20%). Zaostrzenie następowało po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 28. Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 24 – 28) zaobserwowano u 15% (febuksostat pacjentów dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (22%) i allopurynol 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego następowało zaostrzenie i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 52). Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 49 – 52) zaobserwowano u 6-8% (febuksostat w dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

Odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (badania APEX i FACT) był liczebnie mniejszy w grupach, które osiągnęły średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl lub $<4,0$ mg/dl w porównaniu z grupą,

która osiągnęła średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania $\geq 6,0$ mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępny czasowe tydzień 20-24 do tygodnia 49-52).

Podczas badania CONFIRMS procent pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (dzień 1 w miesiącu 6) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupach otrzymujących febuksostat i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej między grupami, w których podawano febuksostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym fazy 3., otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzającym dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: ADENURIC 80 mg na dobę (n=649), ADENURIC 120 mg na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300/100 mg na dobę [n=145]. Około 69% pacjentów nie wymagało zmiany leczenia w celu osiągnięcia końcowego leczenia podtrzymującego). Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło $< 6,0$ mg/dl podczas 3 kolejnych badań, zostali wyłączeni z badania.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy utrzymywało się na stałym poziomie w czasie całego badania (np. 91% i 93% pacjentów w początkowym etapie leczenia febuksostatem odpowiednio w dawce 80 mg i 120 mg, miało stężenie kwasu moczowego w surowicy $< 6,0$ mg/dl w miesiącu 36.).

Dane pochodzące z trzech lat leczenia wykazały zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej z mniej niż 4% pacjentów wymagających leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i miesiącach 30-36.

46% i 38% pacjentów, u których prowadzono leczenie podtrzymujące febuksostatem, odpowiednio, w dawce 80 mg lub 120 mg raz na dobę, podczas wizyty końcowej stwierdzono całkowity zanik wyczuwalnych guzków dnawych, zaobserwowanych na początku leczenia.

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy II, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepieniu sposobu w badaniu TMX-00-004. 116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawkowania w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy $< 6,0$ mg/dl i 38% wymagało dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia końcowej dawki podtrzymującej.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

Podczas badań klinicznych 3 fazy obserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Podobne wyniki zgłaszano w przypadku allopurynolu (4,2%) (patrz punkt 4.4). Zwiększone wartości TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) obserwowano u pacjentów leczonych przez długi okres febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długotrwałych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych uczestników maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu zwiększały się proporcjonalnie do dawki, po pojedynczej dawce i dawkach wielokrotnych z zakresu 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC dla febuksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek z zakresu 10 mg do 240 mg co

24 godziny. Dla febeksostatu stwierdzono średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszący około 5 do 8 godzin.

Przeprowadzono analizy farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne populacji wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych produktem ADENURIC w dawce 40 mg - 240 mg na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyczne febeksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki lub farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

Febeksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po jedнокrotnym lub wielokrotnym podaniu dawek 80 mg i 120 mg raz na dobę stężenie C_{max} wynosiło odpowiednio 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ i 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Bezwzględna dostępność biologiczna febeksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

Po doustnym podaniu wielokrotnych dawek 80 mg raz na dobę lub pojedynczej dawki 120 mg z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów nastąpiło zmniejszenie wartości C_{max} odpowiednio o 49% i 38% oraz zmniejszenie wartości AUC odpowiednio o 18% i 16%. Nie zaobserwowano natomiast żadnej klinicznie istotnej zmiany procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy w testach (dawka wielokrotna 80 mg). Z tego względu produkt ADENURIC można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji febeksostatu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po podaniu doustnym dawek 10-300 mg. Febeksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganym za pomocą dawek 80 mg i 120 mg. Czynne metabolity wiążą się z białkami osocza w zakresie od około 82% do 91%.

Biotransformacja

Febeksostat jest w znacznym stopniu metabolizowany poprzez koniugację za pośrednictwem układu enzymu UDP-glukuronozylotransferazy (UDPGT) oraz oksydację za pośrednictwem układu cytochromu P450 (CYP). Zidentyfikowano cztery farmakologicznie czynne metabolity hydroksylowe, z których trzy występują w osoczu krwi ludzkiej. Badania *in vitro* z ludzkimi mikrosomami wątroby wykazały, że te metabolity utleniające są tworzone głównie przez CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 lub CYP2C9, a glukuronid febeksostatu jest tworzony głównie przez UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

Eliminacja

Febeksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febeksostatu znakowanego radioizotopem ^{14}C około 49% dawki produktu stwierdzano w moczu w postaci niezmienionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanymi metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acyloglukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanymi metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg produktu ADENURIC u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość C_{max} febeksostatu nie zmieniała się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu zwiększała się około 1,8 razy od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości C_{max} i AUC czynnych metabolitów zwiększały się odpowiednio 2- i 4-krotnie. Nie ma jednak konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg produktu ADENURIC u pacjentów z łagodną (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowaną (klasa B wg Childa-Pugha) niewydolnością wątroby wartości C_{max} i AUC febuksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

Nie zaobserwowano znaczących zmian wartości AUC dla febuksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek produktu ADENURIC osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi uczestnikami.

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek produktu ADENURIC stwierdzono większe wartości C_{max} i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości C_{max} i AUC skorygowane ze względu na masę ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w związku z płcią pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne leku podczas badań nieklinicznych obserwowano zwykle po ekspozycji większej od maksymalnej ekspozycji na lek u człowieka.

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Karcynogeneza, mutageneza, zaburzenie płodności

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego (brodawczak lub rak z komórek nabłonka przejściowego) jedynie z towarzyszącymi złoгами ksantyny w grupie otrzymującej duże dawki, odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpiło znaczące zwiększenie częstości występowania żadnych innych typów nowotworów u samców albo u samic myszy lub szczurów. Uważa się, że obserwacje te są efektem metabolizmu puryny i składu moczu specyficznego dla gatunku i nie mają znaczenia w praktyce klinicznej.

Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie ujawnił żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febuksostatu.

Stwierdzono, że febuksostat w dawkach doustnych do 48 mg/kg m.c./dobę nie wpływa na płodność i zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów.

Nie zaobserwowano dowodów zaburzenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego wpływu na płód w wyniku stosowania febuksostatu. W przypadku toksycznego oddziaływania na matkę dużych dawek i towarzyszącego zmniejszonego wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi, dochodziło do ograniczenia rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej 4,3-krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów po ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików po ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna, uwodniona

Otoczka tabletki

Opadry II Yellow 85F42129 zawierająca:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister (Aclar/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierający 14 tabletek.

Produkt ADENURIC 80 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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
EU/1/08/447/013
EU/1/08/447/014
EU/1/08/447/015
EU/1/08/447/016
EU/1/08/447/017
EU/1/08/447/018

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2008
Data przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 120 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 120 mg febuksostatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletka zawiera 114,75 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Bładożółte lub żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki z jednostronnie wytłoczonym symbolem „120”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ADENURIC jest wskazany w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złożeń moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

Produkt leczniczy ADENURIC jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).

Produkt leczniczy ADENURIC jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dna moczanowa: Zalecana doustna dawka produktu ADENURIC to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi > 6 mg/dl (357 μmol/l), można rozważyć zastosowanie produktu ADENURIC w dawce 120 mg raz na dobę.

Działanie produktu ADENURIC jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μmol/l).

Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Zespół rozpadu guza: Zalecana doustna dawka produktu ADENURIC to 120 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku.

Przyjmowanie produktu Adenuric należy rozpocząć dwa dni przed rozpoczęciem terapii lekami cytotoksycznymi i kontynuować przez przynajmniej 7 dni; jednakże leczenie można przedłużyć do 9 dni, zgodnie z czasem trwania chemioterapii i oceną kliniczną.

Osoby w wieku podeszłym

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Dna moczanowa: Zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg.

Dostępne są ograniczone informacje od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zespół rozpadu guza (TLS): w badaniu głównym fazy III (FLORENCE) tylko pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby byli wyłączeni z udziału w badaniu. U pacjentów biorących udział w badaniu nie dostosowywano dawkowania ze względu na zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i stosowania produktu ADENURIC u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

ADENURIC należy przyjmować doustnie i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienione w punkcie 6.1 (patrz również punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leczenie przewlekłej hiperurykემii

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia (patrz punkt 4.8).

Liczbowo większą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu, udar nie prowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febuksostatem w porównaniu do grupy leczonej allopurynolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu do 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu CONFIRMS (patrz punkt 5.1 gdzie podane są informacje dotyczące badań). Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC w połączonych badaniach 3 fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat dla febuksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat dla allopurynołu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic i nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z febuksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów

obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie.

Zapobieganiu i leczenie przewlekłej hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS)

U pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, leczonych produktem Adenuric należy ściśle monitorować czynność serca jeżeli jest to uzasadnione klinicznie.

Alergia/nadwrażliwość na produkt

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszych miesięcy leczenia febeksostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) nadwrażliwość na allopurynol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) były w niektórych przypadkach związane z gorączką, zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów należy poinformować o oznakach oraz objawach i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Leczenie febeksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona ponieważ wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs, ponowne leczenie febeksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

Ostre ataki dny (zaostżenia dny moczanowej)

Leczenia febeksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego ataku dny moczanowej. Zaostżenie dny moczanowej może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach (patrz punkt 4.8 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia febeksostatem zaleca się profilaktykę lekami z grupy NLPZ lub kolchicyną przeciw zaostżeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.2).

W razie wystąpienia zaostżenia dny w trakcie leczenia febeksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostżenie dny moczanowej można równolegle leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febeksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostżeń dny.

Odkładanie się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Tego zjawiska nie zaobserwowano w głównym badaniu klinicznym produktu Adenuric stosowanego w zespole rozpadu guza (TLS). Ze względu na brak doświadczeń dotyczących febeksostatu, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z zespołem Lesch-Nyhan.

Merkaptopuryna/azatiopryna

Nie zaleca się stosowania febeksostatu u pacjentów leczonych równolegle merkaptopuryną/azatiopryną ze względu na powodowane przez febeksostat hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) co może powodować zwiększenie stężenia merkaptopuryny/azatiopryny w osoczu i prowadzić do ciężkiej toksyczności.

Nie przeprowadzono badań interakcji u ludzi.

Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania obu tych leków, zaleca się zmniejszenie dawki merkaptopuryny/azatiopryny. W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febeksostatem, dawkę

merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej, w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.5 i 5.3).

Pacjentów należy ściśle monitorować a dawki merkaptopuryny/ azatiopryny należy następnie dostosować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie i wystąpienia objawów toksyczności.

Pacjenci po przeszczepach narządów

Ponieważ brak doświadczenia stosowania produktu u pacjentów po przeszczepach narządów, nie zaleca się stosowania febuksostatu u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Teofilina

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie febuksostatu w dawce 80 mg i pojedynczej dawki 400 mg teofiliny nie wykazało jakiegokolwiek interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5). Febuksostat w dawce 80 mg może być stosowany u pacjentów leczonych równolegle teofiliną bez ryzyka wystąpienia podwyższenia stężenia teofiliny w osoczu. Brak danych dla febuksostatu w dawce 120 mg.

Zaburzenia wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych fazy 3 zaobserwowano łagodne zaburzenia w testach czynnościowych wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu czynnościowego wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febuksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia tarczycy

W długofalowych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano podwyższone stężenia TSH (>5,5 μ IU/ml) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 5.1).

Laktoza

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Pacjenci z obecnością pewnych rzadko występujących zaburzeń dziedzicznych, takich jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Merkaptopuryna/azatiopryna

W oparciu o mechanizm działania hamującego XO przez febuksostat, nie zaleca się równoległego stosowania tych leków. Hamowanie oksydazy ksantynowej (XO) przez febuksostat może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do toksyczności. Nie przeprowadzono badań interakcji leków (poza teofiliną) metabolizowanych przez oksydazę ksantynową (XO) i febuksostatu u ludzi.

W oparciu o modele i symulowaną analizę danych z badań przedklinicznych na szczurach, w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% poprzednio przepisanej dawki lub mniejszej (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Nie przeprowadzono badań interakcji febuksostatu z innymi cytotoksycznymi lekami chemoterapeutycznymi.

W badaniu głównym w zespole rozpadu guza podawano febuksostat w dawce 120 mg na dobę pacjentom poddawanym różnym rodzajom chemioterapii, w tym terapii przeciwciałami monoklonalnymi. Jednakże, w badaniu tym nie badano interakcji występujących pomiędzy lekami ani interakcji lek-choroba. Dlatego nie można wykluczyć wystąpienia interakcji podczas leczenia cytotoksycznego.

Rosiglitazon/substraty CYP2C8

Wykazano, iż febuksostat jest słabym inhibitorem CYP2C8 *in vitro*. W badaniu, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy jednoczesne podanie 120 mg febuksostatu na dobę i pojedynczej dawki 4 mg rosiglitazonu doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę rosiglitazonu i jego metabolitu N-

desmetyl rosiglitazonu, co wskazuje, że febeksostat nie jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. W związku z tym nie jest wymagana jakakolwiek zmiana dawkowania podczas jednoczesnego podawania febeksostatu i rosiglitazonu lub innych substratów CYP2C8.

Teofilina

Przeprowadzono badanie interakcji dla febeksostatu u zdrowych ochotników, aby ocenić czy hamowanie XO może prowadzić do wzrostu stężenia teofiliny w osoczu, tak jak zgłaszano dla innych inhibitorów XO. Wyniki badania wykazały, iż jednoczesne podanie febeksostatu w dawce 80 mg na dobę z pojedynczą dawką 400 mg teofiliny nie ma wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania teofiliny. Z tego względu nie zaleca się zachowania specjalnej ostrożności w przypadku równoczesnego podawania febeksostatu w dawce 80 mg oraz teofiliny. Brak danych dla febeksostatu w dawce 120 mg.

Naproksen i inne inhibitory glukuronidacji

Metabolizm febeksostatu zależy od enzymów glukuronylotransferaza (UGT). Produkty lecznicze, które hamują glukuronidację, takie jak leki z grupy NLPZ i probenecyd, mogą teoretycznie wpływać na eliminację febeksostatu. U zdrowych uczestników badań równoległe stosowanie febeksostatu i naproksenu 250 mg dwa razy na dobę było związane ze zwiększoną ekspozycją na febeksostat (C_{max} 28%, AUC 41% i $t_{1/2}$ 26%). W badaniach klinicznych stosowanie naproksenu lub innych leków z grupy NLPZ/inhibitorów COX-2 nie było związane z żadnym klinicznie istotnym zwiększeniem częstości zdarzeń niepożądanych.

Febeksostat może być podawany jednocześnie z naproksemem bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub naproksenu.

Leki indukujące glukuronidację

Leki silnie indukujące enzymy UGT mogą potencjalnie prowadzić do zwiększenia metabolizmu i obniżenia skuteczności febeksostatu. Z tego względu zaleca się kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przez 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia silnym lekiem indukującym glukuronidację. Z drugiej strony, przerwanie leczenia lekiem indukującym może doprowadzić do podwyższonych poziomów stężenia febeksostatu w osoczu.

Kolchicina/indometacyna/hydrochlorotiazyd/warfaryna

Febeksostat może być podawany jednocześnie z kolchicyną lub indometacyną bez konieczności modyfikacji dawki febeksostatu lub drugiej równoległe stosowanej substancji aktywnej.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki febeksostatu przy jednoczesnym podawaniu z hydrochlorotiazydem.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki warfaryny przy jednoczesnym podawaniu z febeksostatem. Podawanie febeksostatu (80 lub 120 mg raz na dobę) jednocześnie z warfaryną nie wpływało na farmakokinetykę warfaryny u zdrowych ochotników. Wskaźnik INR i aktywność czynnika krzepnięcia VII również nie uległy zmianie po jednoczesnym podawaniu febeksostatu.

Dezypramina/substraty CYP2D6

Wykazano, że febeksostat jest słabym inhibitorem CYP2D6 *in vitro*. W badaniu zdrowych uczestników dawka 120 mg leku ADENURIC leku na dobę powodowała zwiększenie o 22% wartości AUC dla dezypraminy, substratu CYP2D6, wskazując na potencjalne słabe działanie hamujące febeksostatu na enzym CYP2D6 *in vivo*. Z tego względu nie należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie febeksostatu z innymi substratami CYP2D6 będzie wymagać modyfikacji dawki tych leków.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wykazano, że jednoczesne zażycie leku zobojętniającego sok żołądkowy, zawierającego wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu, opóźnia wchłanianie febeksostatu (około 1 godzinę) i wywołuje zmniejszenie o 32% stężenia C_{max} , natomiast nie zaobserwowano znaczącej zmiany

wartości AUC. Z tego względu febuksostat można przyjmować niezależnie od stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z danych otrzymanych z bardzo ograniczonej liczby przypadków stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie febuksostatu na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/novorodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Febuksostatu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy febuksostat przenika do pokarmu kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie tej substancji czynnej do pokarmu kobiecego i zaburzenia rozwoju karmionych młodych. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowlęcia karmionego piersią. Febuksostatu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

Płodność

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję nie wykazano zależnego od dawki niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ produktu ADENURIC na płodność u ludzi nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano związane ze stosowaniem febuksostatu reakcje niepożądane, takie jak senność, zawroty głowy, parestezje i niewyraźne widzenie. Pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub udziału w niebezpiecznych czynnościach do chwili, gdy będą w dostatecznym stopniu pewni, że produkt ADENURIC nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką produktu Adenuric – 10 mg do 300 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z dną moczanową to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniżej wymienione są częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) reakcje niepożądane, występujące w grupach pacjentów leczonych febuksostatem.

Częstość występowania została podana w oparciu o badania i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z dną moczanową.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Reakcje niepożądane związane ze stosowaniem leku w badaniach klinicznych fazy 3, długotrwałych badaniach rozszerzonych oraz po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z dną moczanową.

| | |
|--|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Rzadko</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza* |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość na produkt* |
| Zaburzenia endokrynologiczne | <u>Niezbyt często</u> Zwiększone stężenie TSH |
| Zaburzenia oka | <u>Rzadko</u> Niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <u>Często***</u> Zaostrzenie dny moczanowej <u>Niezbyt często</u> Cukrzyca, hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała <u>Rzadko</u> Zmniejszenie masy ciała, nasilony apetyt, jadłowstręt |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Niezbyt często</u> Zmniejszone libido, bezsenność <u>Rzadko</u> Nerwowość |
| Zaburzenia układu nerwowego | <u>Często</u> Ból głowy <u>Niezbyt często</u> Zawroty głowy, parestezje, niedowład połowiczny, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica, osłabienie węchu |
| Zaburzenia ucha i błędnika | <u>Rzadko</u> Szumy uszne |
| Zaburzenia serca | <u>Niezbyt często</u> Migotanie przedsionków, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, blok lewej odnogi pęczka Hisa (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”), częstoskurcz zatokowy (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”) |
| Zaburzenia naczyniowe | <u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie tętnicze, zacerwienienie, uderzenia gorąca, krwawienie (patrz punkt „Zespół rozpadu guza”) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Niezbyt często</u> Duszność, zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, kaszel |
| Zaburzenia żołądka i jelit | <u>Często</u> Biegunka**, nudności <u>Niezbyt często:</u> Ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, zaparcie, częste wypróżnianie, wzdęcia z oddawaniem gazów, dyskomfort żołądkowo-jelitowy <u>Rzadko</u> Zapalenie trzustki, owrzodzenie jamy ustnej |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <u>Często</u> Zaburzenia czynności wątroby** <u>Niezbyt często</u> Kamica żółciowa <u>Rzadko</u> Zapalenie wątroby*, żółtaczką*, uszkodzenie wątroby* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <u>Często</u> Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki występujące z mniejszą częstością, patrz poniżej) <u>Niezbyt często</u> Zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiana zabarwienia skóry, uszkodzenie skóry, wybroczyny, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa |

| | |
|---|--|
| | <p><u>Rzadko</u> Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczyń ruchomy*, reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, uogólniona wysypka (ciężka)*, rumień, wysypka złuszcząca, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka krostkowa, wysypka swędząca*, wysypka rumieniowata, wysypka odropodobna, łysienie, nadmierne pocenie się</p> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <p><u>Niezbyt często</u> Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie mięśni, kurcze mięśni, nadmierne napięcie mięśni, zapalenie kaletki</p> <p><u>Rzadko</u> Rabdomioliza*, sztywność stawów, sztywność mięśniowo-stawowa</p> |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | <p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność nerek, kamica nerkowa, krwimocz, częstomocz, białkomocz</p> <p><u>Rzadko</u> Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, parcie na mocz</p> |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <p><u>Niezbyt często</u> Zaburzenia erekcji</p> |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <p><u>Często</u> Obrzęk</p> <p><u>Niezbyt często</u> Zmęczenie, ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej</p> <p><u>Rzadko</u> Pragnienie</p> |
| Badania diagnostyczne | <p><u>Niezbyt często</u> Zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi</p> <p><u>Rzadko</u> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przedłużony czas kaolinowo-kefalinowy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*</p> |

* Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** Związana z leczeniem, o podłożu niezakaźnym biegunka i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby zaobserwowane w połączonych badaniach fazy 3 są częstsze u pacjentów jednocześnie leczonych kolchicyną.

*** Patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z informacjami dotyczącymi częstości przypadków zaostrenia dny moczanowej w poszczególnych randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy III.

Opis niektórych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i reakcji anafilaktycznych/wstrząsu, po przyjęciu febuksostatu. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka charakteryzują się nasilającą się wysypką skórną z pęcherzami lub uszkodzeniem błon śluzowych i podrażnieniem oczu. Reakcji nadwrażliwości na febuksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszczących wysypek, uszkodzenie skóry, obrzęk twarzy, gorączka,

nieprawidłowości w składzie krwi takie jak trombocytopenia i eozynofilia oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub wielonarządowymi (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek) (patrz punkt 4.4).

Objawy dny moczanowej obserwowano często wkrótce po rozpoczęciu leczenia i podczas pierwszych miesięcy leczenia. Następnie, częstość zaostrzenia dny moczanowej malała z upływem czasu. Zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw dnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zespół rozpadu guza

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W podstawowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3, z podwójnie ślepą próbą, FLORENCE (FLO-01), w którym porównywano febuksostat i allopurynol (346 pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), tylko u 22 (6,4%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, to jest u 11 (6,4%) pacjentów w każdej leczonej grupie. Większość działań niepożądanych była albo łagodna albo umiarkowana.

Ogólnie, badanie FLORENCE nie wykazało żadnych szczególnych zagrożeń w kwestii bezpieczeństwa ponad doświadczenia uzyskane uprzednio z produktem Adenuric w leczeniu dny moczanowej, z wyjątkiem trzech poniższych działań niepożądanych (podanych powyżej w tabeli 1).

Zaburzenia serca

Niezbyt często: blok lewej odnogi pęczka Hisa, częstoskurcz zatokowy

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: krwawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować u pacjentów leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA03

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna → ksantyna → kwas moczowy. Oba etapy w powyższych transformacjach są katalizowane przez oksydazę ksantynową (XO). Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febuksostat to silny, niepurynowy selektywny inhibitor XO (NP-SIXO) z wartością hamowania K_i *in vitro* poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postacie XO. W stężeniach terapeutycznych febuksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie

deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyliny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Dna moczanowa

Skuteczność kliniczną produktu ADENURIC wykazano w trzech podstawowych badaniach klinicznych fazy 3 (dwa zasadnicze badania APEX i FACT oraz dodatkowe badanie CONFIRMS opisane poniżej), które przeprowadzono z udziałem 1832 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. W każdym podstawowym badaniu klinicznym fazy 3 produkt ADENURIC wykazywał się lepszą zdolnością do zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi w porównaniu z allopurynolem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w badaniach APEX i FACT był odsetek pacjentów, u których ostatnie 3 comiesięczne pomiary stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). W dodatkowym badaniu fazy 3 CONFIRMS, którego wyniki zostały udostępnione po uzyskaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu ADENURIC, pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których wyniki pomiarów stężenia kwasu moczowego w surowicy były mniejsze niż 6,0 mg/dl przy wizycie końcowej. Do badań tych nie włączono pacjentów po przeszczepach narządów (patrz punkt 4.2).

Badanie APEX: APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 28 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3. Dokonano randomizacji tysiąca siedemdziesięciu dwóch (1072) pacjentów: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg na dobę (n=267), ADENURIC 120 mg na dobę (n=269), ADENURIC 240 mg na dobę (n=134) lub allopurynol (300 mg na dobę [n=258] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl lub 100 mg na dobę [n=10] u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie $>1,5$ mg/dl i $\leq 2,0$ mg/dl). Jako dawkę oceny bezpieczeństwa zastosowano dawkę 240 mg febeksostatu (2-krotność zalecanej największej dawki).

Badanie APEX wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno ADENURIC 80 mg na dobę, jak i ADENURIC 120 mg na dobę w porównaniu z grupą leczenia otrzymującą standardowo stosowane dawki allopurynolu 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l) (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

Badanie FACT: FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby przez okres 52 tygodni, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3. Dokonano randomizacji siedemset sześćdziesięciu (760) pacjentów: ADENURIC 80 mg na dobę (n=256), ADENURIC 120 mg na dobę (n=251) lub allopurynol 300 mg na dobę (n=253).

Badanie FACT wykazało statystycznie istotną wyższość zarówno ADENURIC 80 mg na dobę, jak i ADENURIC 120 mg na dobę w porównaniu z grupą leczenia otrzymującą standardowo stosowaną dawkę allopurynolu 300 mg w zakresie zmniejszania i utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l).

W Tabeli 2 podsumowano wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego:

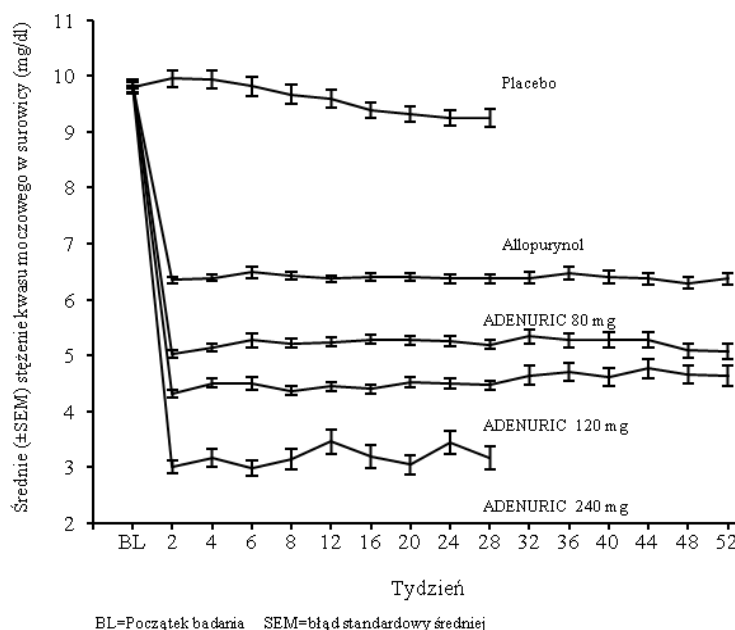
Tabela 2
Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l)
Ostatnie trzy comiesięczne wizyty

| Badanie | ADENURIC 80 mg /dobę | ADENURIC 120 mg /dobę | Allopurynol 300 / 100 mg / dobę ¹ |
|-------------------|----------------------|-----------------------|--|
| APEX (28 tygodni) | 48%* (n=262) | 65%*.# (n=269) | 22% (n=268) |

| | | | |
|--|-----------------|-------------------|----------------|
| FACT (52 tygodnie) | 53%* (n=255) | 62%* (n=250) | 21% (n=251) |
| Wyniki sumaryczne | 51%* (n=517) | 63%*,# (n=519) | 22% (n=519) |
| ¹ Wyniki od pacjentów otrzymujących 100 mg/ dobę (n=10: ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 i ≤2,0 mg/dl) lub 300 mg/ dobę (n=509) zostały zsumowane do analiz. * p<0,001 w porównaniu z allopurynolem, # p<0,001 w porównaniu z dawką 80 mg | | | |

Produkt ADENURIC zmniejszał stężenia kwasu moczowego w surowicy szybko i trwale. Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do wartości <6,0 mg/dl (357 μmol/l) stwierdzano do wizyty w tygodniu 2, a następnie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy wraz z upływem czasu dla każdej grupy leczenia w dwóch podstawowych badaniach klinicznych fazy 3 są przedstawione na Wykresie 1.

Wykres 1. Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi – połączone wyniki z podstawowych badań fazy 3



Uwaga: 509 pacjentów otrzymywało allopurynol 300 mg na dobę; 10 pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie >1,5 i ≤2,0 mg/dl otrzymywało dawkę 100 mg na dobę (10 pacjentów z 268 w badaniu APEX).

Dawkę 240 mg febuksostatu zastosowano w celu oceny bezpieczeństwa febuksostatu w dawce stanowiącej dwukrotność zalecanej największej dawki.

Badanie CONFIRMS – badanie CONFIRMS było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy 3. prowadzonym przez okres 26 tygodni, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności febuksostatu w dawkach 40 mg i 80 mg w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg lub 200 mg, u pacjentów z dną moczaniową i hiperurykemią. Dokonano randomizacji dwóch tysięcy sześćdziesięciu dziewięciu (2269) pacjentów: ADENURIC 40 mg na dobę (n=757), ADENURIC 80 mg na dobę (n=756) lub allopurynol w dawce 300/200 mg na dobę (n=756). U przynajmniej 65% pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min). Prowadzenie leczenia zapobiegającego zaostrzeniu dny moczaniowej było obowiązkowe przez okres 26 tygodni.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej (357 μmol/l) wynosił, odpowiednio, 45 % w przypadku febuksostatu w dawce 40 mg, 67% w przypadku febuksostatu w dawce 80 mg i 42% w przypadku allopurynolu w dawce 300/200 mg.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek

W badaniu APEX oceniono skuteczność leku u 40 pacjentów z niewydolnością nerek (tzn. wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie >1,5 mg/dl i <2,0 mg/dl). U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zostali zrandomizowani do otrzymywania allopurynolu, dawkę ograniczono do 100 mg na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto dla produktu ADENURIC u 44% (80 mg na dobę), 45% (120 mg na dobę) i 60% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 0% w grupach otrzymujących allopurynol 100 mg na dobę i placebo.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u zdrowych uczestników, bez względu na czynność nerek (58% w grupie z prawidłową czynnością nerek i 55% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

W badaniu CONFIRMS dokonano prospektywnej analizy u pacjentów z dną moczanową i zaburzeniem czynności nerek i wykazano, że febuksostat był znacznie bardziej skuteczny w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy do <6,0 mg/dl w porównaniu do allopurynolu w dawce 300 mg/200 mg u pacjentów z dną moczanową i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (65% badanych pacjentów).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podgrupie pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl

U około 40% pacjentów (połączone wyniki badań APEX i FACT) stwierdzono początkowe stężenie kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl. W tej podgrupie pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas ostatnich trzech wizyt) osiągnięto dla produktu ADENURIC u 41% (80 mg na dobę), 48% (120 mg na dobę) i 66% (240 mg na dobę) pacjentów w porównaniu z 9% w grupie leczonej allopurynolem 300 mg/100 mg na dobę i 0% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CONFIRMS odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej) u pacjentów z początkowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy ≥ 10 mg/dl, leczonych febuksostatem w dawce 40 mg raz na dobę wynosił odpowiednio 27% (66/249), dla febuksostatu w dawce 80 mg raz na dobę 49% (125/254) i dla allopurynolu w dawce 300/200 mg raz na dobę 31% (72/230).

Wyniki kliniczne: odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej

Badanie APEX: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (28%), allopurynol 300 mg (23%) i placebo (20%). Zaostrzenie następowało po zakończeniu okresu leczenia profilaktycznego i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu. Od 46% do 55% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 28. Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 24 – 28) zaobserwowano u 15% (febuksostat pacjentów dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

Badanie FACT: podczas 8-tygodniowego okresu stosowania leczenia zapobiegającego, odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej był większy w grupie otrzymującej febuksostat w dawce 120 mg (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej febuksostat w dawce 80 mg (22%) i allopurynol 300 mg (21%). Po zakończeniu 8-tygodniowego okresu leczenia profilaktycznego następowało zaostrzenie i przemijało stopniowo wraz z upływem czasu (64% i 70% pacjentów otrzymało leczenie z powodu zaostrzenia dny moczanowej od tygodnia 8. do 52). Zaostrzenie dny moczanowej w ciągu ostatnich 4 tygodni badania (tydzień 49 – 52) zaobserwowano u 6-8% (febuksostat w dawce 80 mg, 120 mg) i 11% (allopurynol w dawce 300 mg) badanych.

Odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (badania APEX i FACT) był licznie mniejszy w grupach, które osiągnęły średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl lub <4,0 mg/dl w porównaniu z grupą, która osiągnęła średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy po rozpoczęciu badania $\geq 6,0$ mg/dl w trakcie ostatnich 32 tygodni okresu leczenia (odstępny czasowy tydzień 20-24 do tygodnia 49-52).

Podczas badania CONFIRMS procent pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej (dzień 1 w miesiącu 6) wynosił odpowiednio 31% i 25% w grupach otrzymujących febuksostat i allopurynol. Nie zaobserwowano różnic odsetka pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzenia dny moczanowej między grupami, w których podawano febuksostat w dawkach 40 mg i 80 mg.

Długotrwałe, otwarte badania rozszerzające

Badanie EXCEL (C02-021): badanie EXCEL było trwającym 3 lata badaniem klinicznym fazy 3., otwartym, wieloośrodkowym, kontrolowanym allopurynolem, rozszerzającym dotyczącym bezpieczeństwa, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie podstawowe fazy 3. (APEX lub FACT). Do badania włączono 1086 pacjentów: ADENURIC 80 mg na dobę (n=649), ADENURIC 120 mg na dobę (n=292) i allopurynol w dawce 300/100 mg na dobę [n=145]. Około 69% pacjentów nie wymagało zmiany leczenia w celu osiągnięcia końcowego leczenia podtrzymującego). Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych badań, zostali wyłączeni z badania.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy utrzymywało się na stałym poziomie w czasie całego badania (np. 91% i 93% pacjentów w początkowym etapie leczenia febuksostatem odpowiednio w dawce 80 mg i 120 mg, miało stężenie kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl w miesiącu 36.).

Dane pochodzące z trzech lat leczenia wykazały zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej z mniej niż 3% pacjentów wymagającymi leczenia w związku z zaostrzeniem (tj. ponad 96% pacjentów nie wymagało leczenia w związku z zaostrzeniem) w miesiącach 16-24 i miesiącach 30-36.

46% i 38% pacjentów, u których prowadzono leczenie podtrzymujące febuksostatem, odpowiednio, w dawce 80 mg lub 120 mg raz na dobę, podczas wizyty końcowej stwierdzono całkowity zanik wyczuwalnych guzków dnaowych, zaobserwowanych na początku leczenia.

Badanie FOCUS (TMX-01-005) było 5-letnim badaniem klinicznym fazy II, otwartym, wieloośrodkowym, rozszerzającym badaniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeznaczonym dla pacjentów, którzy ukończyli 4-tygodniowy etap podawania febuksostatu w podwójnie zaślepieniu sposobu w badaniu TMX-00-004. 116 pacjentów zostało włączonych i otrzymało początkowo febuksostat w dawce 80 mg raz na dobę. 62% pacjentów nie wymagało dostosowania dawkowania w celu utrzymania stężenia kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl i 38% wymagało dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia końcowej dawki podtrzymującej.

Odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl (357 μmol/l) podczas wizyty końcowej był większy niż 80% (81-100%) dla każdej dawki febuksostatu.

Podczas badań klinicznych III fazy obserwowano niewielkie nieprawidłowości w testach czynności wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Podobne wyniki zgłaszano w przypadku allopurynolu (4,2%) (patrz punkt 4.4). Podwyższone wartości TSH (>5,5 μIU/ml) obserwowano u pacjentów leczonych przez długi okres czasu febuksostatem (5,5%) i u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) w długotrwałych otwartych badaniach rozszerzonych (patrz punkt 4.4).

Zespół rozpadu guza

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Adenuric w zapobieganiu i leczeniu zespołu rozpadu guza oceniano w badaniu FLORENCE (FLO-01). Wykazano, że Adenuric skuteczniej i szybciej zmniejsza stężenie kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Badanie FLORENCE było randomizowanym (1:1) badaniem fazy III, z podwójnie ślepą próbą, podstawowym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności kontrolowania stężenia kwasu moczowego w surowicy podczas stosowania produktu Adenuric w dawce 120 mg raz na dobę w porównaniu z allopurynolem w dawce 200 mg do 600 mg na dobę (średnia dawka dobową allopurynolu [± standardowe odchylenie]: 349,7 ± 112,90 mg. Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli spełniać warunki do poddania się leczeniu allopurynolem lub nie mieć dostępu do rasburykazy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było pole pod krzywą zależności stężenia

kwasu moczowego w surowicy (AUC sUA₁₋₈) i zmiana stężenia kreatyniny w surowicy (sC), w obu przypadkach od wartości wyjściowych do wartości w dniu 8. Ogólnie, do badania włączono 346 pacjentów z nowotworami krwi poddawanych chemioterapii z umiarkowanym/wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Średnia wartość AUC sUA sUA₁₋₈ (mgxh/dl) była statystycznie niższa dla produktu Adenuric (514,0 ± 225,71 w porównaniu do 708,0 ± 234,42; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: -196,794 [95% przedział ufności: -238,600; -154,988]; p<.0001). Ponadto, średnie stężenie kwasu moczowego było znacząco mniejsze w przypadku produktu Adenuric od pierwszych 24 godzin leczenia i w każdym kolejnym przedziale czasowym. Nie odnotowano znaczącej klinicznie różnicy średniej zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (%) pomiędzy produktem Adenuric i allopurynolem. (odpowiednio: -0,83 ± 26,98 w porównaniu do -4,92 ± 16,70; różnica oznaczona metodą najmniejszych kwadratów: 4,0970 [95% przedział ufności: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, nie odnotowano znaczącej różnicy w częstości występowania zespołu rozpadu guza potwierdzonego odpowiednio w ramieniu produktu Adenuric i allopurynołu; ryzyko względne: 0,875 [95% przedział ufności: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) ani potwierdzonego klinicznie TLS (1,7% i 1,2% odpowiednio w ramieniu produktu Adenuric i allopurynołu, ryzyko względne: 0,994 [95% przedział ufności: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Częstość występowanie wszystkich pojawiających się w trakcie leczenia oznak i objawów oraz niepożądanych działań związanych z produktem wynosiła odpowiednio dla produktu Adenuric i allopurynołu 67,6% i 64,7% oraz 6,4% i 6,4%. W badaniu FLORENCE wykazano, że produkt Adenuric był bardziej skuteczny w kontrolowaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurynolem. Brak jest dostępnych danych porównujących produkt Adenuric i rasbirykację. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania febuksostatu u pacjentów z ostrymi, ciężkimi postaciami TLS np. u pacjentów, u których inne produkty obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi okazały się nieskuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych uczestników maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) i obszar pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC) dla febuksostatu wzrastały proporcjonalnie do dawki, po pojedynczej dawce i dawkach wielokrotnych z zakresu 10 mg do 120 mg. Dla zakresu dawek 120 mg do 300 mg obserwuje się większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC dla febuksostatu. Nie stwierdza się istotnej kumulacji leku podczas podawania dawek z zakresu 10 mg do 240 mg co 24 godziny. Dla febuksostatu stwierdzono średni półokres eliminacji końcowej ($t_{1/2}$) wynoszący około 5 do 8 godzin.

Przeprowadzono analizy farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne populacji wśród 211 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową leczonych produktem ADENURIC w dawce 40 mg - 240 mg na dobę. Ogólnie parametry farmakokinetyki febuksostatu oszacowane w tych analizach są zgodne z parametrami uzyskanymi u zdrowych uczestników, co wskazuje, że zdrowi uczestnicy są reprezentatywni dla oceny farmakokinetyki lub farmakodynamiki w populacji pacjentów z dną moczanową.

Wchłanianie

Febuksostat jest szybko (t_{max} 1,0-1,5 h) i dobrze wchłaniany (co najmniej 84%). Po jedнокrotnym lub wielokrotnym podaniu dawek 80 mg i 120 mg raz na dobę stężenie C_{max} wynosiło odpowiednio 2,8-3,2 µg/ml i 5,0-5,3 µg/ml. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu febuksostatu w postaci tabletek nie została zbadana.

Po doustnym podaniu wielokrotnych dawek 80 mg raz na dobę lub pojedynczej dawki 120 mg z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczów nastąpiło zmniejszenie C_{max} odpowiednio o 49% i 38% oraz spadek wartości AUC o 18% i 16%. Nie zaobserwowano natomiast żadnej klinicznie istotnej zmiany procentowego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy w testach (dawka wielokrotna 80 mg). Z tego względu produkt ADENURIC można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Obserwowana objętość dystrybucji febeksostatu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) waha się w zakresie od 29 l do 75 l po podaniu doustnym dawek 10-300 mg. Febeksostat wiąże się z białkami osocza w około 99,2% (głównie z albuminami); wskaźnik ten utrzymuje się na stałym poziomie w zakresie stężeń osiąganych przy stosowaniu dawek 80 mg i 120 mg. Aktywne metabolity wiążą się z białkami osocza w zakresie od około 82% do 91%.

Biotransformacja

Febeksostat jest w znacznym stopniu metabolizowany poprzez koniugację za pośrednictwem układu enzymu UDP-glukuronozylotransferazy (UDPGT) oraz oksydację za pośrednictwem układu cytochromu P450 (CYP). Zidentyfikowano cztery farmakologicznie czynne metabolity hydroksylowe, z których trzy występują w osoczu krwi ludzkiej. Badania *in vitro* z ludzkimi mikrosomami wątroby wykazały, że te metabolity utleniające są tworzone głównie przez CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 lub CYP2C9, a glukuronid febeksostatu jest tworzony głównie przez UGT 1A1, 1A8 i 1A9.

Eliminacja

Febeksostat jest wydalany zarówno przez wątrobę, jak i nerki. Po podaniu doustnym dawki 80 mg febeksostatu znakowanego radioizotopem ^{14}C około 49% dawki produktu stwierdzano w moczu w postaci niezmienionej (3%), acyloglukuronidu substancji czynnej (30%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (13%) oraz innych nieznanymi metabolitów (3%). Poza wydalaniem w moczu, około 45% dawki leku stwierdzano w kale w postaci niezmienionej (12%), acylo-glukuronidu substancji czynnej (1%), jego znanych metabolitów utleniających i ich koniugatów (25%) oraz innych nieznanymi metabolitów (7%).

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnym podaniu dawek 80 mg produktu ADENURIC u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stężenie C_{\max} febeksostatu nie zmieniało się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnia całkowita wartość AUC dla febeksostatu wzrastała około 1,8 razy od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek do 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartości C_{\max} i AUC aktywnych metabolitów wzrastały odpowiednio 2- i 4-krotnie. Nie ma jednak konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Po wielokrotnym podaniu dawki 80 mg produktu ADENURIC u pacjentów z łagodną (klasa A wg Childa-Pugha) lub umiarkowaną (klasa B wg Childa-Pugha) niewydolnością wątroby wartości C_{\max} i AUC febeksostatu i jego metabolitów nie zmieniały się znacząco w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań wśród pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Wiek

Nie zaobserwowano znaczących zmian wartości AUC dla febeksostatu lub jego metabolitów po wielokrotnym podaniu doustnym dawek produktu ADENURIC osobom w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi zdrowymi uczestnikami.

Płeć

Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek produktu ADENURIC stwierdzono większe wartości C_{\max} i AUC odpowiednio o 24% i 12% u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Niemniej wartości C_{\max} i AUC z korektą ze względu na masę ciała były podobne dla obu płci. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w związku z płcią pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne leku podczas badań nieklinicznych obserwowano zwykle przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję na lek u człowieka.

Modele farmakokinetyczne i symulowana analiza danych z badań przeprowadzonych na szczurach sugerują, że w przypadku łącznego stosowania z febuksostatem, dawkę merkaptopuryny/ azatiopryny należy zmniejszyć do 20% lub mniej poprzedniej przepisanej dawki w celu uniknięcia możliwych reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4 i 5.3).

Karcynogeneza, mutageneza, zmniejszenie płodności

U samców szczurów stwierdzono statystycznie znaczące zwiększenie liczby guzów pęcherza moczowego (brodawczaka lub rak komórek przejściowych) jedynie z towarzyszącymi złoгами ksantyny w grupie otrzymującej duże dawki odpowiadające około 11-krotności ekspozycji u ludzi. Nie nastąpił znaczący wzrost liczby żadnych innych typów guzów u samców ani u samic myszy lub szczurów. Uważa się, że obserwacje te są efektem metabolizmu puryny i składu moczu specyficznego dla gatunku i nie mają znaczenia w praktyce klinicznej.

Standardowy zestaw testów genotoksyczności nie ujawnił żadnych biologicznie istotnych działań genotoksycznych febuksostatu.

Stwierdzono, że febuksostat w dawkach doustnych do 48 mg/kg mc./dobę nie wpływa na płodność i zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów.

Nie zaobserwowano dowodów zmniejszenia płodności, działań teratogennych ani innego szkodliwego wpływu na płód w wyniku stosowania febuksostatu. W przypadku toksycznego oddziaływania na matkę dużych dawek i towarzyszącego zmniejszonego wskaźnika odstawienia potomstwa od piersi, dochodziło do ograniczenia rozwoju potomstwa u szczurów po ekspozycji odpowiadającej 4,3-krotności ekspozycji u ludzi. Badania teratologiczne, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów przy ekspozycji odpowiadającej około 4,3-krotności i ciężarnych samicach królików przy ekspozycji odpowiadającej około 13-krotności ekspozycji u ludzi nie ujawniły działań teratogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Sodu kroskarmeloza
Krzemionka koloidalna, uwodniona

Otoczka tabletki

Żółcień Opadry II 85F42129 zawierająca:
Polialkohol winylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister (Aclar/PCV/aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierający 14 tabletek.

Produkt ADENURIC 120 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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
EU/1/08/447/019
EU/1/08/447/020
EU/1/08/447/021
EU/1/08/447/022
EU/1/08/447/023
EU/1/08/447/024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2008
Data przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA
ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2. dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 80 mg tabletki powlekane
Febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 80 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę (jednowodną).
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luksemburg

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/447/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/002 84 tabletki powlekane
EU/1/08/447/005 42 tabletki powlekane
EU/1/08/447/006 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/007 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/008 98 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/013 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/014 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/015 42 tabletki powlekane
EU/1/08/447/016 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/017 84 tabletki powlekane
EU/1/08/447/018 98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ADENURIC 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: (numer)

SN: (numer)
NN: (numer)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PVC/ACLAR/ALUMINIUM LUB BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 80 mg tabletki
Febuksostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini International O. L. S. A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 120 mg tabletki powlekane
Febuksostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 120 mg febuksostatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę (jednowodną).
W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luksemburg

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/447/003 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/004 84 tabletki powlekane
EU/1/08/447/009 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/010 42 tabletki powlekane
EU/1/08/447/011 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/012 98 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/019 14 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/020 28 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/021 42 tabletki powlekane
EU/1/08/447/022 56 tabletek powlekanych
EU/1/08/447/023 84 tabletki powlekane
EU/1/08/447/024 98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ADENURIC 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PVC/ACLAR/ALUMINIUM LUB BLISTER PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADENURIC 120 mg tabletki
Febuksostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini International O. L. S. A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla użytkownika

ADENURIC 80 mg tabletki powlekane ADENURIC 120 mg tabletki powlekane Febuksostat

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADENURIC i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADENURIC
3. Jak stosować lek ADENURIC
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADENURIC
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADENURIC i w jakim celu się go stosuje

Tabletki ADENURIC zawierają substancję czynną febuksostat i są stosowane w leczeniu dny moczanowej, która wiąże się z występowaniem nadmiaru związku chemicznego nazywanego kwasem moczowym (moczanu) w organizmie. U niektórych osób ilość kwasu moczowego we krwi zwiększa się i może stać się za duża, aby związek pozostawał rozpuszczony. W takim przypadku mogą tworzyć się kryształy moczanu wewnątrz oraz wokół stawów i nerek. Powstające kryształy mogą wywoływać nagły, silny ból, zaczerwienienie, uczucie ciepła i obrzęk stawu (tzw. napad dny moczanowej). Jeśli choroba jest nieleczona, wewnątrz i wokół stawów mogą tworzyć się większe złogi tzw. guzki dnawe. Guzki dnawe mogą powodować uszkodzenia stawów i kości.

ADENURIC działa poprzez zmniejszenie stężenia kwasu moczowego. Utrzymywanie małego stężenia kwasu moczowego poprzez stosowanie leku ADENURIC raz na dobę zatrzymuje powstawanie kryształów i z czasem zmniejsza objawy. Utrzymanie dostatecznie małych stężeń kwasu moczowego przez odpowiednio długi okres może również prowadzić do zmniejszenia się guzków dnawych.

ADENURIC 120 mg tabletki jest również stosowany w leczeniu i zapobieganiu wysokiemu stężeniu kwasu moczowego we krwi, który może występować podczas rozpoczynania chemioterapii raka krwi. Gdy stosuje się chemioterapię, komórki nowotworowe są niszczone, a stężenie kwasu moczowego we krwi zwiększa się odpowiednio, o ile nie zapobiega się powstawaniu kwasu moczowego.

Adenuric jest dla osób dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADENURIC

Kiedy nie stosować leku ADENURIC:

- jeśli pacjent ma uczulenie na febuksostat, lub na którykolwiek z pozostałych składników tych tabletek (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADENURIC należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli pacjent ma lub miał niewydolność serca lub problemy z sercem;
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały choroby nerek i (lub) ciężkie reakcje alergiczne na Allopurynol (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej)
- jeśli u pacjenta występują aktualnie lub występowały choroby wątroby lub nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby;
- jeśli pacjent leczony jest z powodu dużego stężenia kwasu moczowego w wyniku choroby nowotworowej lub zespołu Lescha-Nyhana (rzadka choroba dziedziczna, w której występuje za dużo kwasu moczowego we krwi);
- jeśli pacjent ma problemy z tarczycą

W razie wystąpienia reakcji alergicznej na ADENURIC należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku (patrz też punkt 4).

Możliwe objawy reakcji alergicznej to:

- wysypka w tym ciężkie postaci wysypki (np. pęcherzyki, guzki, swędząca, złuszcząca wysypka), świąd
- obrzęk kończyn lub twarzy
- trudności w oddychaniu
- gorączka i powiększenie węzłów chłonnych
- ciężkie, zagrażające życiu reakcje alergiczne z zatrzymaniem akcji serca i krążenia.

Lekarz może podjąć decyzję o trwałym zaprzestaniu leczenia lekiem ADENURIC.

Zgłaszano rzadkie przypadki potencjalnie zagrażających życiu wysypek skórnych (zespół Stevensa-Johnsona) podczas stosowania leku ADENURIC, objawiające się początkowo w postaci czerwonych, koncentrycznych plam lub okrągłych plam często z pęcherzykami na tułowiu. Objawy mogą też obejmować owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, genitaliów i zapalenie spojówek (zaczerwienienie i obrzęk wokół oczu). Wysypka może rozszerzyć się i powodować złuszczenie i oddzielanie się naskórka.

W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa – Johnsona podczas leczenia lekiem ADENURIC, leczenia febuksostatem nie wolno rozpoczynać ponownie. W przypadku wystąpienia wysypki lub wymienionych objawów skórnych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i poinformować o przyjmowaniu febuksostatu.

Jeśli u pacjenta występuje napad dny moczanowej (nagle pojawienie się silnego bólu, tkliwości, zaczerwienienia, uczucia ciepła i obrzęku stawu): przed pierwszym rozpoczęciem leczenia lekiem ADENURIC należy odczekać, aż napad dny osłabnie.

U niektórych osób napady dny moczanowej mogą się zaostrzać w przypadku rozpoczynania leczenia pewnymi lekami kontrolującymi stężenia kwasu moczowego. Zaostrzenia nie występują u każdego, ale zaostrzenie może wystąpić, nawet jeśli pacjent stosuje lek ADENURIC, a szczególnie w trakcie pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. Ważne jest kontynuowanie zażywania leku ADENURIC nawet, jeśli u pacjenta wystąpi zaostrzenie, ponieważ ADENURIC nadal zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Wraz z upływem czasu napady dny moczanowej będą występować rzadziej i będą mniej bolesne, jeśli lek ADENURIC będzie stosowany codziennie.

Lekarz często przepisuje inne leki, jeśli są niezbędne, aby pomóc zapobiec lub leczyć objawy zaostrzenia (takie jak ból i obrzęk stawu).

U pacjentów, którzy mają bardzo wysokie stężenie kwasu moczowego (np. przechodzących chemioterapię), leczenie lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego może prowadzić do nagromadzenia ksantyny w drogach moczowych z możliwością powstania kamieni, mimo że nie obserwowano tego u pacjentów leczonych lekiem ADENURIC z powodu zespołu rozpadu guza.

Lekarz może poprosić o wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia, czy czynność wątroby jest prawidłowa.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Inne leki i ADENURIC

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Szczególnie istotne jest poinformowanie lekarza lub farmaceuty w przypadku stosowania leków zawierających dowolne z niżej wymienionych substancji, ponieważ mogą one oddziaływać z lekiem ADENURIC, a lekarz może wówczas rozważyć podjęcie niezbędnych środków:

- merkaptopuryna (stosowana w leczeniu raka),
- azatiopryna (stosowana w celu zmniejszenia odpowiedzi układu odpornościowego),
- teofilina (stosowana w leczeniu astmy).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ADENURIC może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Leku ADENURIC nie należy stosować w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy ADENURIC może przenikać do pokarmu kobiecego. Nie należy stosować leku ADENURIC, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy jednak mieć świadomość, że w trakcie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, senność, niewyraźne widzenie i drętwienie lub mrowienie. W razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

ADENURIC zawiera laktozę

Tabletki ADENURIC zawierają laktozę (rodzaj cukru). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję pewnych cukrów, przed zastosowaniem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek ADENURIC

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to jedna tabletka na dobę. Z tyłu blistra jest umieszczone oznaczenie dni tygodnia, ułatwiające sprawdzenie, czy każdego dnia została przyjęta dawka leku.
- Tabletki należy przyjmować doustnie; lek można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dna moczanowa

ADENURIC jest dostępny w postaci tabletek 80 mg i tabletek 120 mg. Lekarz przepisze najodpowiedniejszą dawkę leku dla pacjenta.

Lek ADENURIC należy stosować codziennie, nawet jeśli nie występuje zaostrzenie lub napad dny moczanowej.

Zapobieganie i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworu.

Lek Adenuric jest dostępny w postaci tabletek 120 mg.

Przyjmowanie leku Adenuric należy rozpocząć dwa dni przed chemioterapią i kontynuować zgodnie z zaleceniem lekarza. Leczenie jest zwykle krótkoterminowe.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADENURIC

W razie przypadkowego przedawkowania należy zapytać się lekarza o sposób postępowania lub skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym.

Pominięcie zastosowania leku ADENURIC

W przypadku pominięcia dawki leku ADENURIC należy ją zażyć, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni, chyba że zbliżyła się pora na przyjęcie kolejnej dawki, w którym to przypadku należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną o normalnej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku ADENURIC

Nie należy przerywać stosowania leku ADENURIC bez zasięgnięcia porady lekarza, nawet w przypadku lepszego samopoczucia. Przerwanie stosowania leku ADENURIC może spowodować, że stężenie kwasu moczowego zacznie ponownie się zwiększać, a objawy mogą się zaostrzyć z powodu powstawania nowych kryształów moczanu wokół stawów lub w stawach oraz w nerkach.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego oddziału ratunkowego, jeśli wystąpią następujące rzadkie (występujące u 1 na 1000 pacjentów) reakcje niepożądane ponieważ mogą one prowadzić do wystąpienia poważnych reakcji alergicznych:

- reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość na lek (patrz też punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- potencjalnie zagrażające życiu wysypki skórne charakteryzujące się tworzeniem się pęcherzyków i łuszczeniem się skóry i wewnętrznych powierzchni jam ciała np. jamy ustnej i narządów płciowych, bolesne owrzodzenie jamy ustnej i (lub) okolic narządów płciowych ze współistniejącą gorączką, bólem gardła i zmęczeniem (zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) lub powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (do niewydolności wątroby), podwyższeniem liczby białych krwinek (reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi – ang. - DRESS) (patrz punkt 2).
- uogólnione wysypki skórne

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów):

- nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych,
- biegunka,

- ból głowy,
- wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, patrz poniżej punkty „niezbyt często” i „rzadko”),
- nudności,
- zaostrzenie objawów dny,
- zlokalizowane obrzęki spowodowane gromadzeniem się płynu w tkankach (obrzęk).

Inne działania niepożądane niewymienione powyżej są wymienione poniżej.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów):

- zmniejszenie apetytu, zmiana stężenia cukru we krwi (cukrzyca), której objawem może być nadmierne pragnienie, zwiększone stężenie tłuszczów we krwi, zwiększenie masy ciała
- zanik popędu płciowego,
- zaburzenia snu, senność,
- zawroty głowy, uczucie drętwienia, mrowienie, osłabienie lub zmiana czucia dotyku (niedoczulica, niedowład lub parestezje), zaburzenia smaku, osłabienie odczuwania zapachów (osłabienie węchu),
- nieprawidłowości w zapisie EKG pracy serca, nieregularne albo szybkie bicie serca, uczucie kołatania serca (palpitacja),
- uderzenia gorąca lub zaczerwienienie (np. zaczerwienienie twarzy lub szyi), podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, krwawienie (krwotok, zaobserwowane tylko u pacjentów przyjmujących chemioterapię z powodu chorób krwi),
- kaszel, duszność, dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, zapalenie przewodów nosowych i (lub) gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie oskrzeli,
- suchość w jamie ustnej, ból brzucha lub uczucie dyskomfortu w brzuchu albo oddawanie gazów, zgaga lub niestrawność, zaparcie, częstsze oddawanie stolców, wymioty, uczucie dyskomfortu w żołądku;
- świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, przebarwienie skóry, małe, czerwone lub fioletowe plamy na skórze, małe, płaskie czerwone plamy na skórze, płaskie, czerwone obszary na skórze pokryte niewielkimi guzkami, wysypka, miejscowe zaczerwienienie i plamy na skórze, inne rodzaje zaburzeń skórnych;
- skurcz mięśni, osłabienie mięśni, ból mięśni lub stawów, zapalenie kaletki lub zapalenie stawów (zapalenie stawów, któremu zwykle towarzyszy ból, obrzęk i (lub) sztywność), ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni;
- krew w moczu, nieprawidłowe częste oddawanie moczu, nieprawidłowe wyniki analiz moczu (zwiększone stężenie białka w moczu), zmniejszenie zdolności nerek do prawidłowego funkcjonowania;
- znużenie, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej;
- kamienie w pęcherzyku żółciowym lub drogach żółciowych (kamica żółciowa);
- wzrost stężenia TSH;
- zmiany składu chemicznego krwi lub liczby krwinek lub płytek (nieprawidłowe wyniki analizy krwi);
- kamienie nerkowe;
- zaburzenia erekcji.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów):

- uszkodzenie mięśni, stan, który w odosobnionych przypadkach może być ciężki. Mogą wystąpić zaburzenia ze strony mięśni, ze współistniejącym złym samopoczuciem lub wysoką gorączką, spowodowanymi uszkodzeniem mięśni. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia.
- ciężki obrzęk głębokich warstw skóry, szczególnie w obrębie warg, oczu, narządów płciowych, dłoni, stóp lub języka z możliwymi nagłymi trudnościami w oddychaniu
- wysoka gorączka z wysypką odropodobną, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby (do niewydolności wątroby), podwyższeniem liczby białych krwinek (leukocytoza z lub bez eozynofili)

- zaczerwienienie skóry (rumień), wysypki różnego rodzaju (np. swędząca, z białymi plamami, z pęcherzami, z ropnymi pęcherzami, z łuszczeniem się skóry, wysypka odropodobna), rozlany rumień, martwica, pęcherze na skórze i błonach śluzowych powodujące rozwarstwianie się i możliwość wystąpienia posocznicy (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
- nerwowość
- odczuwanie pragnienia
- dzwonięcie w uszach
- niewyraźne widzenie, zmiana widzenia
- utrata włosów
- owrzodzenie jamy ustnej
- zapalenie trzustki: częste objawy to ból brzucha, nudności i wymioty
- nadmierne pocenie się
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie apetytu, niekontrolowana utrata apetytu (anoreksja)
- sztywność mięśni i (lub) stawów
- nieprawidłowa, mała liczba krwinek (białych lub czerwonych krwinek lub płytek)
- nagłe parcie na mocz
- zmiany w moczu lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu związane z zapaleniem nerek (cewkowo-śródmięzszowe zapalenie nerek)
- zapalenie wątroby
- żółtaczka
- uszkodzenie wątroby
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (wskaźnik uszkodzenia mięśni)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Adenuric

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na folii blistra z tabletkami po oznaczeniu „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADENURIC

Substancją czynną leku jest febuksostat.
Każda tabletką zawiera 80 mg lub 120 mg febuksostatu.

Pozostałe substancje pomocnicze to:

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna uwodniona.
Otoczka tabletki: Opadry II Yellow 85F42129 zawierająca: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek ADENURIC i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane ADENURIC mają barwę bladożółtą lub żółtą i są w kształcie kapsułki.
Tabletki powlekane 80 mg są oznaczone jednostronnie symbolem „80”. Tabletki powlekane 120 mg są oznaczone jednostronnie symbolem „120”.

Lek ADENURIC 80 mg i 120 mg jest pakowany w przezroczyste blistry (Aclar/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierające 14 tabletek.

Lek ADENURIC 80 mg i 120 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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-Хемия/А. Менарини България” ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

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

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +468355933

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

Latvija

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

United Kingdom

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.