

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Febuxostat Krka 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

- λακτόζη (ως μονοϋδρική): 73 mg

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Χρώματος ανοικτού ρόζ, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μια όψη. Διάσταση δισκίου: περίπου 16 mm × 8 mm. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Febuxostat Krka ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη από στόματος δόση Febuxostat Krka είναι 80 mg άπαξ ημερησίως χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής. Εάν το ουρικό οξύ του ορού είναι > 6 mg/dl (357 μmol/l) έπειτα από 2-4 εβδομάδες, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης Febuxostat Krka 120 mg άπαξ ημερησίως.

Το Febuxostat Krka δρα ικανοποιητικά γρήγορα ώστε να επιτρέπει τον επανέλεγχο του ουρικού οξέος του ορού έπειτα από 2 εβδομάδες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να μειωθεί και να διατηρηθεί το ουρικό οξύ του ορού κάτω από τα 6 mg/dl (357 μmol/l).

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

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child Pugh). Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είναι 80 mg. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Febuxostat Krka πρέπει να λαμβάνεται από στόματος και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και σε μία μετεγκριτική μελέτη (CARES), παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων με τη φεβουξοστάτη σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με προϋπάρχουσες μείζονες καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ασταθής στηθάγχη).

Ωστόσο, σε μια μεταγενέστερη μετεγκριτική μελέτη (FAST), η φεβουξοστάτη δεν ήταν κατώτερη από την αλλοπουρινόλη στη συχνότητα εμφάνισης τόσο θανατηφόρων όσο και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων.

Η θεραπεία αυτής της ομάδας ασθενών θα πρέπει να ασκείται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της φεβουξοστάτης, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8 και στην παράγραφο 5.1.

Φαρμακευτική αλλεργία / υπερευαισθησία

Σπάνιες αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων/αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της οξείας αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, έχουν συλλεχθεί με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με φεβουξοστάτη. Μερικοί, αλλά όχι όλοι από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν νεφρική δυσλειτουργία και/ή προηγούμενη υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) συσχετίστηκαν με πυρετό, αιματολογική, νεφρική ή ηπατική εμπλοκή σε ορισμένες περιπτώσεις.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αλλεργικών αντιδράσεων/αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν συμβούν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, καθώς η έγκαιρη απόσυρση του φαρμάκου σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson και της οξείας αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, η χορήγηση φεβουξοστάτης δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου σε αυτόν τον ασθενή σε καμία περίπτωση.

Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (έξαρση ουρικής αρθρίτιδας)

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι να υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβούν κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω αλλαγής των επιπέδων ουρικού οξέος του ορού οδηγώντας σε κινητοποίηση του ουρικού οξέος από αποθέσεις στους ιστούς (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από έξαρση για τουλάχιστον 6 μήνες με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Εναπόθεση ξανθίνης

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

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη καθώς η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης από τη φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης στο πλάσμα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σοβαρή τοξικότητα. Όπου η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.3).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης πρέπει ακολούθως να ρυθμίζεται με βάση την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και την εκδήλωση ενδεχόμενων τοξικών επιδράσεων.

Λήπτες μοσχευμάτων οργάνων

Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων, η χρήση της φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεοφυλλίνη

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

Ηπατικές διαταραχές

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

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Έκδοχα

Το Febuxostat Krka περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Βάσει του μηχανισμού δράσης της φεβουξοστάτης στην αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση. Η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης από τη φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων οδηγώντας σε μυελοτοξικότητα. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.3).

Η επάρκεια της προτεινόμενης δόσης, η οποία βασίστηκε σε μοντελοποίηση και ανάλυση προσομοίωσης προκλινικών δεδομένων σε αρουραίους, επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, που έλαβαν μόνο 100 mg αζαθειοπρίνης και μειωμένη δόση αζαθειοπρίνης (25 mg) σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη (40 ή 120 mg).

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

Ροσιγλιταζόνη/Υποστρώματα του CYP2C8

Έχει δείχθει ότι η φεβουξοστάτη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP2C8 in vitro. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, συγχορήγηση 120 mg φεβουξοστάτης άπαξ ημερησίως (QD) με από στόματος εφάπαξ δόση 4 mg ροσιγλιταζόνης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης και του μεταβολίτη της, N-δεσμεθυλροσιγλιταζόνη, δεικνύοντας ότι η φεβουξοστάτη δεν είναι αναστολέας του ενζύμου CYP2C8 in vivo. Επομένως, η συγχορήγηση φεβουξοστάτης με ροσιγλιταζόνη ή με άλλα υποστρώματα του CYP2C8, δεν αναμένεται να απαιτήσει κάποια ρύθμιση της δόσης για αυτές τις ουσίες.

Θεοφυλλίνη

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

Ναπροξένη και άλλοι αναστολείς γλυκουρονίδωσης

Ο μεταβολισμός της φεβουξοστάτης εξαρτάται από τα ένζυμα Ουριδινο-Γλυκουρονοσυλ-Τρανσφεράσες (UGT). Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη γλυκουρονίδωση, όπως τα ΜΣΑΦ και η προβενεσίδη, μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν την αποβολή της φεβουξοστάτης. Σε

υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χρήση φεβουξοστάτης και ναπροξένης 250 mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με αύξηση της έκθεσης σε φεβουξοστάτη (C_{max} 28%, AUC 41% και $t_{1/2}$ 26%). Σε κλινικές μελέτες η χρήση ναπροξένης ή άλλων ΜΣΑΦ/αναστολέων Cox-2 δεν συσχετίστηκε με καμία κλινικά σημαντική αύξηση σε ανεπιθύμητα συμβάντα.

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

Επαγωγείς γλυκουρονίδωσης

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

Κολχικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη

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

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

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται με φεβουξοστάτη. Χορήγηση φεβουξοστάτης (80 mg ή 120 mg άπαξ ημερησίως) με βαρφαρίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιή άτομα. Το INR και η δράση του Παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχωρήγηση φεβουξοστάτης.

Δεσιπραμίνη/Υποστρώματα του CYP2D6

Έχει δειχθεί ότι η φεβουξοστάτη είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6 *in vitro*. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, 120 mg φεβουξοστάτης άπαξ ημερησίως (QD) επέφεραν μια μέση αύξηση κατά 22% στην AUC της δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος του CYP2D6 δεικνύοντας μια πιθανή ασθενή ανασταλτική δράση της φεβουξοστάτης στο ένζυμο CYP2D6 *in vivo*. Επομένως, η συγχωρήγηση φεβουξοστάτης με άλλα υποστρώματα του CYP2D6 δεν αναμένεται να απαιτήσει κάποια ρύθμιση της δόσης για αυτές τις ουσίες.

Αντιόξινα

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά πολύ περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων έκθεσης κατά την κύηση δεν κατέδειξαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια της φεβουξοστάτης στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου/νεογέννητου. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην κύηση, στην εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη ή στον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φεβουξοστάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση αυτής της δραστικής ουσίας στο μητρικό γάλα και διαταραγμένη ανάπτυξη των θηλαζόντων νεογέννητων ζώων. Ο κίνδυνος σε θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία.

Γονιμότητα

Σε ζώα, μελέτες αναπαραγωγής έως και 48 mg/kg/ημέρα δεν έδειξαν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση του Febuxostat Krka στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν είναι γνωστή.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Υπνηλία, ζάλη, παραισθησία και θαμπή όραση έχουν αναφερθεί με τη χρήση της φεβουξοστάτης. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή πριν οδηγήσουν, χειριστούν μηχανήματα ή συμμετάσχουν σε επικίνδυνες δραστηριότητες μέχρις ότου να είναι αρκετά βέβαιοι ότι το Febuxostat Krka δεν επηρεάζει δυσμενώς την απόδοση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές (4.072 άτομα που έλαβαν δόση τουλάχιστον από 10 mg έως 300 mg), σε μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας (μελέτη FAST: 3001 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από 80 mg έως 120 mg) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία είναι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, ζάλη, δύσπνοια, εξάνθημα, κνησμός, αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στα άκρα, οίδημα και κόπωση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σπάνιες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετίστηκαν με συστηματικά συμπτώματα, και σπάνια συμβάντα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σημειώθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συνδυασμένες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης φάσης 3, σε μελέτες ασφαλείας μετά την έγκριση και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Πανκυτταροπενία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία*, αναιμία [#]
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Αναφυλακτική αντίδραση*, υπερευαισθησία σε φάρμακο*
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, υποθυρεοειδισμός [#]
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Θαμπή όραση <u>Σπάνιες</u> Απόφραξη αρτηρίας αμφιβληστροειδούς [#]

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές***</u> Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας <u>Όχι συχνές</u> Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση σωματικού βάρους <u>Σπάνιες</u> Μείωση σωματικού βάρους, αυξημένη όρεξη, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Μειωμένη γενετήσια ορμή, αϋπνία <u>Σπάνιες</u> Νευρική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση [#] , διαταραχή ύπνου [#]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία, ζάλη <u>Όχι συχνές</u> Παραισθησία, ημιπάρεση, λήθαργος [#] , υπνηλία, αλλοίωση γεύσης, υπαισθησία, υποσμία <u>Σπάνιες</u> Αγευσία [#] , αίσθηση καύσου [#]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<u>Όχι συχνές</u> Εμβοές <u>Σπάνιες</u> Ήλιγος [#]
Καρδιακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες στο ΗΚΓ, αρρυθμία [#] <u>Σπάνιες</u> Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος*
Αγγειακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Υπέρταση, ερυθρίαση, έξαψη <u>Σπάνιες</u> Κυκλοφορική καταπληξία [#]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Δύσπνοια <u>Όχι συχνές</u> Βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού [#] , βήχας, ρινόρροια [#] <u>Σπάνιες</u> Πνευμονία [#]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Συχνές</u> Διάρροια**, ναυτία <u>Όχι συχνές</u> Κοιλιακό άλγος, άνω κοιλιακό άλγος [#] , κοιλιακή διάταση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, συχνές κενώσεις, μετεωρισμός, γαστρεντερική δυσφορία, έλκη στόματος, πρήξιμο των χειλιών [#] , παγκρεατίτιδα <u>Σπάνιες</u> Γαστρεντερική διάτρηση [#] , στοματίτιδα [#]

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Συχνές</u> Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας** <u>Όχι συχνές</u> Χολολιθίαση <u>Σπάνιες</u> Ηπατίτιδα, ίκτερος*, ηπατική βλάβη*, χολοκυστίτιδα#
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Συχνές</u> Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων διαφόρων τύπων εξανθήματος που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερες συχνότητες, βλ. παρακάτω), κνησμός <u>Όχι συχνές</u> Δερματίτιδα, κνίδωση, δυσχρωματισμός δέρματος, βλάβη δέρματος, πετέχειες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, υπεριδρωσία, αλωπεκία, έκζεμα#, ερύθημα, νυχτερινές εφιδρώσεις#, ψωρίαση#, κνησμώνδες εξάνθημα# <u>Σπάνιες</u> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, Σύνδρομο Stevens-Johnson*, αγγειοοίδημα*, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, γενικευμένο εξάνθημα (σοβαρό)*, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα ιλαροειδές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Συχνές</u> Αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στα άκρα# <u>Όχι συχνές</u> Αρθρίτιδα, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός σπασμός, μυϊκό σφίξιμο, θυλακίτιδα, πρήξιμο στις αρθρώσεις#, πόνος στην πλάτη#, μυοσκελετική δυσκαμψία#, δυσκαμψία αρθρώσεων <u>Σπάνιες</u> Ραβδομυόλυση*, σύνδρομο στροφικού πετάλου#, ρευματική πολυμυαλγία#
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<u>Όχι συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιματουρία, πολλακιουρία, πρωτεϊνουρία, έπειξη για ούρηση, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος# <u>Σπάνιες</u> Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<u>Όχι συχνές</u> Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Συχνές</u> Οίδημα, κόπωση

	<p><u>Όχι συχνές</u> Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, πόνος[#], δυσφορία[#]</p> <p><u>Σπάνιες</u> Δίψα, αίσθημα καύσου[#]</p>
Παρακλινικές εξετάσεις	<p><u>Όχι συχνές</u> Αύξηση αμυλάσης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μείωση αριθμού λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση τριγλυκεριδίων αίματος, αύξηση χοληστερόλης αίματος, μείωση αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, αύξηση καλίου αίματος, αύξηση του INR[#]</p> <p><u>Σπάνιες</u> Αύξηση γλυκόζης αίματος, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, μείωση αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, αύξηση κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος*</p>
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και διαδικαστικές επιπλοκές	<p><u>Όχι συχνές</u> Μώλωπας[#]</p>

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

**Φαρμακοεπαγώμενες μη λοιμώδης διάρροια και μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης 3 είναι πιο συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτοχρόνως κολχικίνη.

*** Βλ. παράγραφο 5.1 για επιπτώσεις των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας στις μεμονωμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες Φάσης 3.

[#] Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σπάνιες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, έχουν σημειωθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Το σύνδρομο Stevens-Johnson και η Τοξική επιδερμική νεκρόλυση χαρακτηρίζονται από εξελισσόμενα δερματικά εξανθήματα που σχετίζονται με φλύκταινες ή βλάβες του βλεννογόνου και ερεθισμό των οφθαλμών. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη μπορεί να σχετίζονται με τα ακόλουθα συμπτώματα: δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από διηθήσεις κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, γενικευμένα ή αποφολιωτικά εξανθήματα, αλλά και βλάβες του δέρματος, οίδημα προσώπου, πυρετός, αιματολογικές διαταραχές όπως θρομβοπενία και ηωσινοφιλία, και συμμετοχή μεμονωμένων ή πολλαπλών οργάνων (ήπαρ και νεφροί συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας των ουροφόρων σωληναρίων) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας παρατηρήθηκαν συχνά αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. Στη συνέχεια, η συχνότητα των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας μειώνεται με χρονο-εξαρτώμενο τρόπο. Συνιστάται προφύλαξη από τις εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ασθενείς με υπερδοσολογία πρέπει αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας, φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση του ουρικού οξέος, κωδικός ATC: M04AA03.

Μηχανισμός δράσης

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού της πουρίνης στον άνθρωπο και σχηματίζεται με την αλυσιδωτή αντίδραση υποξανθίνη → ξανθίνη → ουρικό οξύ. Και τα δύο στάδια στις παραπάνω μετατροπές καταλύονται από την οξειδάση της ξανθίνης (XO). Η φεβουξοστάτη είναι ένα παράγωγο της 2-αρυλθειαζόλης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική της δράση μειώνοντας το ουρικό οξύ ορού μέσω εκλεκτικής αναστολής της οξειδάσης της ξανθίνης (XO). Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός, μη πουρινικός εκλεκτικός αναστολέας της XO (NP-SIXO) με *in vitro* τιμή αναστολής K_i μικρότερη από ένα nanomolar. Έχει δειχθεί ότι η φεβουξοστάτη αναστέλλει δραστικά τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις αναγμένες μορφές της XO. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η φεβουξοστάτη δεν αναστέλλει άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της πουρίνης ή της πυριμιδίνης, δηλαδή, την απαμινάση γουανίνης, τη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης, την οροτική φωσφοριβοσυλτρανσφεράση, τη μονοφωσφορική αποκαρβοξυλάση οροτιδίνης ή την νουκλεοσιδική φωσφορυλάση πουρίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης αποδείχθηκε σε τρεις βασικές μελέτες Φάσης 3 (οι δύο βασικές μελέτες APEX και FACT και η πρόσθετη μελέτη CONFIRMS που περιγράφονται παρακάτω) που διεξήχθησαν σε 4.101 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Σε κάθε βασική μελέτη φάσης 3, η φεβουξοστάτη κατέδειξε ανώτερη ικανότητα στο να μειώσει και να διατηρήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις μελέτες APEX και FACT ήταν το ποσοστό ασθενών στους οποίους τα τελευταία 3 μηνιαία επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν $< 6,0 \text{ mg/dl}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/l}$). Στην πρόσθετη μελέτη CONFIRMS φάσης 3, τα αποτελέσματα της οποίας κατέστησαν διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας της φεβουξοστάτης, το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ασθενών στους οποίους τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν $< 6,0 \text{ mg/dl}$ κατά την τελευταία επίσκεψη. Δεν περιελήφθησαν ασθενείς με μόσχευμα οργάνου σε αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.2).

Μελέτη APEX: Η Ελεγχόμενη με Αλλοπουρινόλη και Εικονικό φάρμακο Μελέτη Αποτελεσματικότητας της Φεβουξοστάτης (APEX) ήταν μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, διάρκειας 28 εβδομάδων. Χίλιοι εβδομήντα δύο (1.072) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: σε εικονικό φάρμακο ($n=134$), σε φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως ($n=267$), σε φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως ($n=269$), σε φεβουξοστάτη 240 mg άπαξ ημερησίως ($n=134$) ή σε αλλοπουρινόλη (300 mg άπαξ ημερησίως [$n=258$] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού κατά την έναρξη της θεραπείας $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ ή σε 100 mg άπαξ ημερησίως [$n=10$] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού κατά την έναρξη της θεραπείας $> 1,5 \text{ mg/dl}$ και $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$). Διακόσια σαράντα mg φεβουξοστάτης (2 φορές η συνιστώμενη υψηλότερη δόση) χρησιμοποιήθηκαν ως δόση αξιολόγησης της ασφάλειας.

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

Μελέτη FACT: Η Ελεγχόμενη Δοκιμή Φεβουξοστάτης έναντι Αλλοπουρινόλης (FACT) ήταν μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, διάρκειας 52 εβδομάδων. Επτακόσιοι εξήντα (760) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: σε φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως (n=256), σε φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως (n=251), ή σε αλλοπουρινόλη 300 mg άπαξ ημερησίως (n=253).

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

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

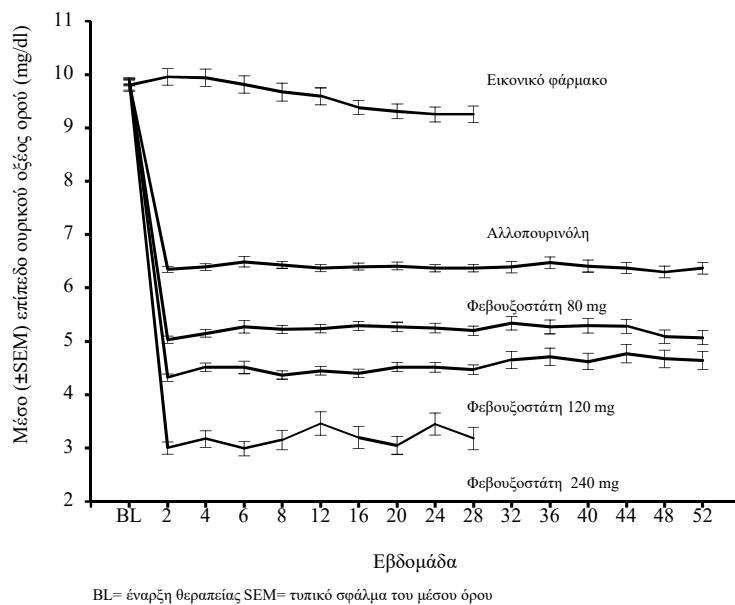
Πίνακας 2
Ποσοστό Ασθενών με Επίπεδα Ουρικού Οξέος Ορού <6,0 mg/dl (357 μmol/l)
Τελευταίες Τρεις Μηνιαίες Επισκέψεις

Μελέτη	Φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως	Φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως	Αλλοπουρινόλη 300 / 100 mg άπαξ ημερησίως ¹
APEX (28 εβδομάδες)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 εβδομάδες)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Συνδυασμένα Αποτελέσματα	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹αποτελέσματα από άτομα που έλαβαν είτε 100 mg άπαξ ημερησίως (n=10: ασθενείς με κρεατινίνη ορού >1,5 και ≤2,0 mg/dl) ή 300 mg άπαξ ημερησίως (n=509) συγκεντρώθηκαν για αναλύσεις.
*p < 0,001 έναντι αλλοπουρινόλης, # p < 0,001 έναντι 80 mg

Η ικανότητα της φεβουξοστάτης να μειώνει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν άμεση και συνεχής. Μείωση του επιπέδου ουρικού οξέος ορού σε <6,0 mg/dl (357 μmol/l) σημειώθηκε κατά την επίσκεψη την Εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σχέση με το χρόνο για κάθε ομάδα θεραπείας από τις δύο βασικές μελέτες Φάσης 3 δεικνύονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1 Μέσα Επίπεδα Ουρικού Οξέος Ορού των Συνδυασμένων Βασικών Μελετών Φάσης 3



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

Μελέτη CONFIRMS: Η CONFIRMS ήταν μια μελέτη Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διάρκειας 26 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης 40 mg και 80 mg, σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg ή 200 mg, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία. Δύο χιλιάδες διακόσιοι εξήντα εννέα (2.269) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: σε φεβουξοστάτη 40 mg άπαξ ημερησίως (n=757), σε φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως (n=756), ή σε αλλοπουρινόλη 300/200 mg άπαξ ημερησίως (n=756). Τουλάχιστον το 65% των ασθενών είχε ήπια-μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (με κάθαρση κρεατινίνης 30-89 ml/min). Προφύλαξη έναντι των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων.

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

Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία

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

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού σε υγιή άτομα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία τους (58% στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 55% στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Μία ανάλυση σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία καθορίστηκε προοπτικώς στη μελέτη CONFIRMS, και έδειξε ότι η φεβουξοστάτη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος ορού σε < 6 mg/dl σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη

300 mg/200 mg σε ασθενείς που είχαν ουρική αρθρίτιδα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (65% των ασθενών που μελετήθηκαν).

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

Περίπου το 40% των ασθενών (συνδυασμένες μελέτες APEX και FACT) είχε sUA κατά την έναρξη της θεραπείας ≥ 10 mg/dl. Σε αυτή την υποομάδα η φεβουξοστάτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA $< 6,0$ mg/dl στις 3 τελευταίες επισκέψεις) στο 41% (80 mg άπαξ ημερησίως), στο 48% (120 mg άπαξ ημερησίως), και στο 66% (240 mg άπαξ ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με το 9% στην ομάδα αλλοπουρινόλης 300 mg/100 mg άπαξ ημερησίως και με το 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA $< 6,0$ mg/dl στην τελευταία επίσκεψη) για ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος ορού κατά την έναρξη της θεραπείας ≥ 10 mg/dl που έλαβαν θεραπεία με φεβουξοστάτη 40 mg άπαξ ημερησίως ήταν 27% (66/249), με φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως ήταν 49% (125/254) και με αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg άπαξ ημερησίως ήταν 31% (72/230), αντίστοιχα.

Κλινικά Αποτελέσματα: ποσοστό ασθενών που απαιτεί θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας

Μελέτη APEX: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα θεραπείας με φεβουξοστάτη 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας σε σύγκριση με φεβουξοστάτη 80 mg (28%), αλλοπουρινόλη 300 mg (23%) και εικονικό φάρμακο (20%). Οι εξάρσεις αυξήθηκαν μετά την περίοδο προφύλαξης και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Μεταξύ του 46% και 55% των ατόμων έλαβε θεραπεία για εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την Εβδομάδα 8 και την Εβδομάδα 28. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες της μελέτης (Εβδομάδες 24-28) παρατηρήθηκαν στο 15% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg), στο 14% (αλλοπουρινόλη 300 mg) και στο 20% (εικονικό φάρμακο) των ατόμων.

Μελέτη FACT: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα θεραπείας με φεβουξοστάτη 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας σε σύγκριση με τις ομάδες θεραπείας με φεβουξοστάτη 80 mg (22%) και με αλλοπουρινόλη 300 mg (21%). Μετά την περίοδο προφύλαξης των 8 εβδομάδων, οι επιπτώσεις των εξάρσεων αυξήθηκαν και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου (64% και 70% των ατόμων έλαβε θεραπεία για εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας από την Εβδομάδα 8-52). Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες της μελέτης (Εβδομάδες 49-52) παρατηρήθηκαν στο 6-8% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg) και στο 11% (αλλοπουρινόλη 300 mg) των ατόμων.

Το ποσοστό των ατόμων που απαίτησε θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας (Μελέτη APEX και FACT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερο στις ομάδες που πέτυχαν ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά την έναρξη της θεραπείας $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl, ή $< 4,0$ mg/dl σε σύγκριση με την ομάδα που πέτυχε ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά την έναρξη της θεραπείας $\geq 6,0$ mg/dl κατά τις τελευταίες 32 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διαστήματα Εβδομάδα 20-Εβδομάδα 24 έως Εβδομάδα 49 – 52).

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

Μακροχρόνιες, ανοικτού σχεδιασμού μελέτες επέκτασης

Μελέτη EXCEL (C02-021): Η Excel ήταν μία μελέτη διάρκειας τριών ετών Φάσης 3, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με αλλοπουρινόλη, μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση ασφάλειας σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τις βασικές μελέτες Φάσης 3 (APEX ή FACT). Ένα σύνολο 1.086 ασθενών είχε ενταχθεί στη μελέτη: φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως (n=649), φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως (n=292) και αλλοπουρινόλη 300/100 mg άπαξ ημερησίως (n=145). Περίπου το 69% των ασθενών δεν χρειάστηκε αλλαγή στη θεραπεία για την

επίτευξη της τελικής σταθερής θεραπείας. Ασθενείς που είχαν 3 διαδοχικά επίπεδα sUA > 6,0 mg/dl αποσύρθηκαν.

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

Δεδομένα τριών ετών έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας με λιγότερο από το 4% των ασθενών να απαιτεί θεραπεία για έξαρση (δηλ. περισσότερο από το 96% των ασθενών δεν απαιτήσε θεραπεία για έξαρση) τους Μήνες 16-24 και τους Μήνες 30-36.

Το 46% και το 38% των ασθενών στην τελική σταθερή θεραπεία φεβουξοστάτης 80 ή 120 mg άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα, είχε πλήρη υποχώρηση των κύριων ψηλαφητών τόφων από την έναρξη της θεραπείας έως την Τελευταία Επίσκεψη.

Η Μελέτη FOCUS (TMX-01-005) ήταν διάρκειας 5 ετών, Φάσης 2, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση ασφάλειας σε ασθενείς που είχαν συμπληρώσει 4 εβδομάδες χορήγησης διπλά τυφλής δοσολογίας φεβουξοστάτης στη μελέτη TMX-00-004.

116 ασθενείς εντάχθηκαν και έλαβαν αρχικά φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως. Το 62% των ασθενών δεν χρειάστηκε ρύθμιση της δόσης για να διατηρηθεί το sUA < 6 mg/dl και το 38% των ασθενών χρειάστηκε ρύθμιση της δόσης για να επιτευχθεί η τελική σταθερή δόση.

Το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα ουρικού οξέος ορού < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν μεγαλύτερο από 80% (81-100%) σε κάθε δόση φεβουξοστάτης.

Κατά τη φάση 3 των κλινικών μελετών, παρατηρήθηκαν ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,0%). Τα ποσοστά αυτά ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν για την αλλοπουρινόλη (4,2%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) και σε ασθενείς με αλλοπουρινόλη (5,8%) στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού (βλ. παράγραφο 4.4).

Μακροχρόνιες μελέτες μετά τη διάθεση στην αγορά

Η μελέτη CARES ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή δοκιμή μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε τις καρδιαγγειακές (ΚΑ) εκβάσεις με φεβουξοστάτη έναντι αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και ιστορικό σοβαρής ΚΑ νόσου, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη, στεφανιαίας ή εγκεφαλικής διαδικασίας επαναγγείωσης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου με νοσηλεία, περιφερικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη με ενδείξεις μικροαγγειακής ή μακροαγγειακής νόσου. Για να επιτευχθεί sUA κάτω από 6 mg/dl, η δόση της φεβουξοστάτης τιτλοποιήθηκε από 40 mg έως 80 mg (ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία) και η δόση της αλλοπουρινόλης τιτλοποιήθηκε με αυξήσεις των 100 mg από 300 έως 600 mg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια νεφρική δυσλειτουργία και από 200 έως 400 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Το πρωτεύον τελικό σημείο στην CARES ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), ένας συνδυασμός μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ΚΑ θανάτου και επείγουσας επαναγγείωσης λόγω ασταθούς στηθάγχης.

Τα τελικά σημεία (πρωτεύοντα και δευτερεύοντα) αναλύθηκαν σύμφωνα με την ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (ITT) στην οποία περιελήφθησαν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από τη φαρμακευτική αγωγή της διπλά-τυφλής μελέτης.

Συνολικά, το 56,6% των ασθενών διέκοψε πρόωρα τη θεραπεία της δοκιμής και το 45% των ασθενών δεν ολοκλήρωσε όλες τις επισκέψεις της δοκιμής.

Συνολικά, 6.190 ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάμεσο χρονικό διάστημα 32 μηνών και η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 728 ημέρες για τους ασθενείς στην ομάδα της φεβουξοστάτης (n 3098) και 719 ημέρες για τους ασθενείς στην ομάδα της αλλοπουρινόλης (n 3092).

Τα ποσοστά εμφάνισης του πρωτεύοντος τελικού σημείου MACE ήταν παρόμοια στην ομάδα θεραπείας με τη φεβουξοστάτη και στην ομάδα θεραπείας με την αλλοπουρινόλη (10,8% έναντι

10,4% των ασθενών, αντίστοιχα, αναλογία κινδύνου [HR] 1,03, αμφίπλευρο επαναλαμβανόμενο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,89-1,21).

Στην ανάλυση των επιμέρους στοιχείων MACE, το ποσοστό ΚΑ θανάτων ήταν υψηλότερο με τη φεβουξοστάτη σε σχέση με την αλλοπουρινόλη (4,3% έναντι 3,2% των ασθενών, HR 1,34, 95% CI 1,03-1,73). Τα ποσοστά των υπόλοιπων συμβάντων MACE ήταν παρόμοια στην ομάδα της φεβουξοστάτης και στην ομάδα της αλλοπουρινόλης, δηλαδή μη θανατηφόρο ΕΜ (3,6% έναντι 3,8% των ασθενών, HR 0,93, 95% CI 0,72-1,21), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2,3% έναντι 2,3% των ασθενών, HR 1,01, 95% CI 0,73-1,41) και επείγουσα επαναγγείωση λόγω ασταθούς στηθάγχης (1,6% έναντι 1,8% των ασθενών, HR 0,86, 95% CI 0,59-1,26). Το ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες ήταν επίσης υψηλότερο με τη φεβουξοστάτη σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη (7,8% έναντι 6,4% των ασθενών, HR 1,22, 95% CI 1,01-1,47), λόγω κυρίως του υψηλότερου ποσοστού ΚΑ θανάτων στη συγκεκριμένη ομάδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ποσοστά νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, εισαγωγών σε νοσοκομείο για αρρυθμίες που δεν σχετίζονται με ισχαιμία, φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων και νοσηλείας για παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ήταν συγκρίσιμα για τη φεβουξοστάτη και την αλλοπουρινόλη.

Η μελέτη FAST ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού τύπου, με τυφλοποίηση ως προς το τελικό σημείο, η οποία συνέκρινε το καρδιαγγειακό (ΚΑ) προφίλ ασφάλειας της φεβουξοστάτης έναντι της αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με χρόνια υπερουριχαιμία (σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση άλατος του ουρικού οξέος είχε ήδη συμβεί) και παράγοντες καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου (π.χ. ασθενείς 60 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας και με τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου). Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αλλοπουρινόλη πριν από την τυχαιοποίηση και απαιτήθηκαν προσαρμογές της δόσης όταν χρειαζόταν, σύμφωνα με την κλινική κρίση, τις συστάσεις της EULAR (European League Against Rheumatism) και την εγκεκριμένη δοσολογία. Στο τέλος της φάσης εισαγωγής της αλλοπουρινόλης, οι ασθενείς με επίπεδο sUA <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) ή που έλαβαν τη μέγιστη ανεκτή δόση ή τη μέγιστη εγκεκριμένη δόση αλλοπουρινόλης τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία είτε με φεβουξοστάτη είτε με αλλοπουρινόλη. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης FAST ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε συμβάντος που περιλαμβανόταν στο σύνθετο τελικό σημείο Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTCC), το οποίο περιλάμβανε: i) νοσηλεία για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ), /βιοχημικά θετικό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ); ii) μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. iii) θάνατος λόγω ΚΑ συμβάντος. Η αρχική ανάλυση βασίστηκε στην κατά τη θεραπεία προσέγγιση (on-treatment analysis). Συνολικά, 6.128 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, 3063 για φεβουξοστάτη και 3065 για αλλοπουρινόλη.

Στην πρωτογενή ανάλυση κατά τη θεραπεία, η φεβουξοστάτη δεν ήταν κατώτερη από την αλλοπουρινόλη ως προς την επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, η οποία εμφανίστηκε σε 172 ασθενείς (1,72/100 χρόνια έκθεσης ασθενών) με φεβουξοστάτη σε σύγκριση με 241 ασθενείς (2,05/100 χρόνια έκθεσης ασθενών) με αλλοπουρινόλη, με ένα προσαρμοσμένο HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Η ανάλυση κατά τη θεραπεία για το πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΜ), εγκεφαλικού επεισοδίου ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας: υπήρχαν 65 (9,5%) ασθενείς με συμβάντα στην ομάδα φεβουξοστάτη και 83 (11,8%) ασθενείς με συμβάντα στην ομάδα αλλοπουρινόλης. προσαρμοσμένο HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν συσχετίστηκε με αύξηση καρδιαγγειακού θανάτου ή θανάτου όλων των αιτιών, συνολικά ή στην υποομάδα ασθενών με αρχικό ιστορικό ΕΜ, εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΟΣΣ. Συνολικά, υπήρξαν λιγότεροι θάνατοι στην ομάδα της φεβουξοστάτης (62 θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα και 108 θάνατοι όλων των αιτιών), από ό,τι στην ομάδα της αλλοπουρινόλης (82 θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα και 174 θάνατοι όλων των αιτιών).

Υπήρξε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στη θεραπεία με φεβουξοστάτη σε σύγκριση με τη θεραπεία με αλλοπουρινόλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου (AUC) της φεβουξοστάτης αυξήθηκαν με τρόπο ανάλογο προς τη δόση έπειτα από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις των 10 mg έως 120 mg. Για δόσεις μεταξύ 120 mg και 300 mg, παρατηρήθηκε για τη φεβουξοστάτη μια μεγαλύτερη από την ανάλογη με τη δόση αύξηση στην AUC. Δεν υφίσταται υπολογίσιμη συσσώρευση όταν δόσεις των 10 mg έως 240 mg χορηγούνται

κάθε 24 ώρες. Η φεβουξοστάτη έχει φαινόμενο μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) αποβολής περίπου 5 έως 8 ώρες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις πληθυσμού διεξήχθησαν σε 211 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη 40-240 mg άπαξ ημερησίως. Γενικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της φεβουξοστάτης που εκτιμήθηκαν από αυτές τις αναλύσεις είναι σε συμφωνία με εκείνες που ελήφθησαν από υγιή άτομα, δεικνύοντας ότι τα υγιή άτομα είναι αντιπροσωπευτικά για τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση στον πληθυσμό ασθενών με ουρική αρθρίτιδα.

Απορρόφηση

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

Έπειτα από πολλαπλές άπαξ ημερησίως από στόματος δόσεις των 80 mg ή από μια εφάπαξ δόση των 120 mg με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, υπήρξε μείωση της τάξεως 49% και 38% στη C_{max} και μείωση της τάξεως 18% και 16% στην AUC, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλλαγή στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού όπου εξετάστηκε (πολλαπλή δόση των 80 mg). Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η φεβουξοστάτη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω σύζευξης *δια* του ενζυμικού συστήματος ουριδινοδιφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανφεράση (UDPGT) και μέσω οξείδωσης *δια* του συστήματος κυτοχρώματος P450 (CYP). Τέσσερις φαρμακολογικά ενεργοί υδροξυλικοί μεταβολίτες έχουν ταυτοποιηθεί, εκ των οποίων οι τρεις βρίσκονται στο ανθρώπινο πλάσμα. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος έδειξαν ότι αυτοί οι οξειδωτικοί μεταβολίτες σχηματίστηκαν κυρίως από τα CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ή CYP2C9 και το γλυκουρονίδιο φεβουξοστάτης σχηματίστηκε κυρίως από τα UGT 1A1, 1A8, και 1A9.

Αποβολή

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Έπειτα από πολλαπλές δόσεις φεβουξοστάτης 80 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η C_{max} της φεβουξοστάτης δεν μεταβλήθηκε, όσον αφορά τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέση ολική AUC της φεβουξοστάτης αυξήθηκε κατά περίπου 1,8 φορές από

7,5 µg·h/ml στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 13,2 µg·h/ml στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι C_{max} και AUC των ενεργών μεταβολιτών αυξήθηκαν έως 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικία

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

Φύλο

Έπειτα από πολλαπλές από στόματος δόσεις φεβουξοστάτης, οι C_{max} και AUC ήταν 24% και 12% υψηλότερες σε γυναίκες από ότι σε άνδρες, αντίστοιχα. Ωστόσο, οι διορθωμένες βάσει βάρους C_{max} και AUC ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο φύλων. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης βάσει του φύλου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γενικά σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου.

Η μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής και η προσομοίωση δεδομένων από αρουραίους υποδηλώνουν ότι, όταν συγχρηγείται με φεβουξοστάτη, η κλινική δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, διαταραχή της γονιμότητας

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

Μια τυπική σειρά δοκιμών γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψε βιολογικά σημαντικές γονοτοξικές επιδράσεις για τη φεβουξοστάτη.

Έχει βρεθεί ότι η φεβουξοστάτη σε από στόματος δόσεις έως 48 mg/kg/ημέρα δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών και θηλυκών αρουραίων.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις διαταραγμένης γονιμότητας, επιδράσεων τερατογένεσης, ή πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο λόγω της φεβουξοστάτης. Υπήρξε μητρική τοξικότητα υψηλής δόσης συνοδευόμενη από μείωση στο δείκτη απογαλακτισμού και μειωμένη ανάπτυξη απογόνων σε αρουραίους σε περίπου 4,3 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Μελέτες τερατολογίας, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους που κυοφορούσαν σε περίπου 4,3 φορές και σε κόνικλους που κυοφορούσαν σε περίπου 13 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου, δεν αποκάλυψαν επιδράσεις τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ένυδρο κολλοειδές διοξειδίου του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/001

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/002

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/003

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μάρτιου 2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 7 Δεκεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Febuxostat Krka 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

- λακτόζη (ως μονοϋδρική): 109 mg

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Χρώματος καστανοκίτρινου, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου με εγκοπή και στις δύο όψεις. Διάσταση δισκίου: περίπου 19 mm × 8 mm. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Το Febuxostat Krka ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ουρική αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη από στόματος δόση Febuxostat Krka είναι 80 mg άπαξ ημερησίως χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής. Εάν το ουρικό οξύ του ορού είναι > 6 mg/dl (357 μmol/l) έπειτα από 2-4 εβδομάδες, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης Febuxostat Krka 120 mg άπαξ ημερησίως.

Το Febuxostat Krka δρα ικανοποιητικά γρήγορα ώστε να επιτρέπει τον επανέλεγχο του ουρικού οξέος του ορού έπειτα από 2 εβδομάδες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να μειωθεί και να διατηρηθεί το ουρικό οξύ του ορού κάτω από τα 6 mg/dl (357 μmol/l).

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

Σύνδρομο Λύσης Όγκου:

Η συνιστώμενη από στόματος δόση του Febuxostat Krka είναι 120 mg άπαξ ημερησίως χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής.

Το Febuxostat Krka θα πρέπει να ξεκινά δύο ημέρες πριν από την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες το λιγότερο. Ωστόσο η θεραπεία μπορεί να παραταθεί μέχρι και 9 ημέρες ανάλογα με τη διάρκεια της χημειοθεραπείας κατά την κρίση του κλινικού ιατρού.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ουρική αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είναι 80 mg.

Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Σύνδρομο Λύσης Όγκου: στη βασική δοκιμή Φάσης III (FLORENCE) μόνο τα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στη δοκιμή. Δεν απαιτήθηκε ρύθμιση της δόσης για τους συμμετέχοντες ασθενείς με βάση την ηπατική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Febuxostat Krka πρέπει να λαμβάνεται από στόματος και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας

Κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και σε μία μετεγκριτική μελέτη (CARES), παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων με τη φεβουξοστάτη σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με προϋπάρχουσες μείζονες καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ασταθής στηθάγχη).

Ωστόσο, σε μια μεταγενέστερη μετεγκριτική μελέτη (FAST), η φεβουξοστάτη δεν ήταν κατώτερη από την αλλοπουρινόλη στη συχνότητα εμφάνισης τόσο θανατηφόρων όσο και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων.

Η θεραπεία αυτής της ομάδας ασθενών θα πρέπει να ασκείται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της φεβουξοστάτης, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8 και στην παράγραφο 5.1.

Πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς με κίνδυνο ΣΛΟ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες με ενδιάμεσο έως υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου (ΣΛΟ) που έχουν λάβει θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει να τίθενται υπό καρδιακή παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά.

Φαρμακευτική αλλεργία / υπερευαισθησία

Σπάνιες αναφορές σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων/αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της οξείας αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, έχουν συλλεχθεί με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με φεβουξοστάτη. Μερικοί, αλλά όχι όλοι από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν νεφρική δυσλειτουργία και/ή προηγούμενη υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της Φαρμακευτικής Αντίδρασης με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS) συσχετίστηκαν με πυρετό, αιματολογική, νεφρική ή ηπατική εμπλοκή σε ορισμένες περιπτώσεις.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αλλεργικών αντιδράσεων/αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν συμβούν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, καθώς η έγκαιρη απόσυρση του φαρμάκου σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson και της οξείας αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, η χορήγηση φεβουξοστάτης δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου σε αυτόν τον ασθενή σε καμία περίπτωση.

Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (έξαρση ουρικής αρθρίτιδας)

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι να υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβούν κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω αλλαγής των επιπέδων ουρικού οξέος του ορού οδηγώντας σε κινητοποίηση του ουρικού οξέος από αποθέσεις στους ιστούς (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από έξαρση για τουλάχιστον 6 μήνες με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλ. παράγραφο 4.2.).

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

Εναπόθεση ξανθίνης

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

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη καθώς η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης από τη φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης στο πλάσμα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σοβαρή τοξικότητα. Όπου η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης της μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.3).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης πρέπει ακολούθως να ρυθμίζεται με βάση την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και την εκδήλωση ενδεχόμενων τοξικών επιδράσεων.

Λήπτες μοσχευμάτων οργάνων

Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων, η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεοφυλλίνη

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

Ηπατικές διαταραχές

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

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Έκδοχα

Το Febuxostat Krka περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη

Βάσει του μηχανισμού δράσης της φεβουξοστάτης στην αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση. Η αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης από τη φεβουξοστάτη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων οδηγώντας σε μυελοτοξικότητα. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με φεβουξοστάτη, η δόση μερκαπτοπουρίνης/αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.3).

Η επάρκεια της προτεινόμενης δόσης, η οποία βασίστηκε σε μοντελοποίηση και ανάλυση προσομοίωσης προκλινικών δεδομένων σε αρουραίους, επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, που έλαβαν μόνο 100 mg αζαθειοπρίνης και μειωμένη δόση αζαθειοπρίνης (25 mg) σε συνδυασμό με φεβουξοστάτη (40 ή 120 mg).

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φεβουξοστάτης με άλλη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν διεξαχθεί. Κατά τη βασική δοκιμή του Συνδρόμου Λύσης Όγκου χορηγήθηκε φεβουξοστάτη 120 mg ημερησίως σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αρκετά σχήματα χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Ωστόσο, αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με

φάρμακο και φαρμάκου με νόσο δεν διερευνήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Επομένως, πιθανές αλληλεπιδράσεις με οποιοδήποτε ταυτόχρονα χορηγούμενο κυτταροτοξικό φάρμακο δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Ροσιγλιταζόνη/Υποστρώματα του CYP2C8

Έχει δειχθεί ότι η φεβουξοστάτη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP2C8 in vitro. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, συγχορήγηση 120 mg φεβουξοστάτης άπαξ ημερησίως (QD) με από στόματος εφάπαξ δόση 4 mg ροσιγλιταζόνης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ροσιγλιταζόνης και του μεταβολίτη της, N-δεσμεθυλροσιγλιταζόνη, δεικνύοντας ότι η φεβουξοστάτη δεν είναι αναστολέας του ενζύμου CYP2C8 in vivo. Επομένως, η συγχορήγηση φεβουξοστάτης με ροσιγλιταζόνη ή με άλλα υποστρώματα του CYP2C8, δεν αναμένεται να απαιτήσει κάποια ρύθμιση της δόσης για αυτές τις ουσίες.

Θεοφυλλίνη

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

Ναπροξένη και άλλοι αναστολείς γλυκουρονίδωσης

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

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

Επαγωγείς γλυκουρονίδωσης

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

Κολχικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη

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

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

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται με φεβουξοστάτη. Χορήγηση φεβουξοστάτης (80 mg ή 120 mg άπαξ ημερησίως) με βαρφαρίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιή άτομα. Το INR και η δράση του Παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση φεβουξοστάτης.

Δεσιπραμίνη/Υποστρώματα του CYP2D6

ΈχειδειχθείότιηφεβουξοστάτηείναιασθενήςαναστολέαςτουCYP2D6*in vitro*. Σεμιαμελέτημευγιήάτομα, 120 mgφεβουξοστάτηςάπαξημερησίως(QD)επέφερανμιαμέσηαύξησηκατά22%στηνAUCτηςδεσιπραμίνης, ενόςυποστρώματοςτουCYP2D6δεικνύονταςμιαπιθανήασθενήανασταλτικήδράσητηςφεβουξοστάτηςστοένζυμοCYP2D6*in vivo*. Επομένως, ησυγχορήγησηφεβουξοστάτηςμεάλλαυποστρώματατουCYP2D6δεναναμένεταινααπαιτήσεικάποιαρύθμισητηςδόσηςγιααυτέςτιςουσίες.

Αντιόξινα

Έχειδειχθείότιηταυτόχρονηκατάποσηενόςαντιόξινουπουπεριέχειυδροξείδιομαγνησίουκαιυδροξείδιοαργιλίουκαθυστερείτηναπορρόφησητηςφεβουξοστάτης(περίπου1ώρα)καιπροκαλείμείωσηκατά32%στην C_{max} , αλλάδενπαρατηρήθηκεσημαντικήαλλαγήστηνAUC. Επομένως, ηφεβουξοστάτημπορείναληφθείανεξάρτητααπότηχρήσηαντιόξινων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ταδεδομένααπόσχετικάπολύπεριορισμένοαριθμόπεριπτώσεωνέκθεσηςκατάτηνκύησηδενκατέδειξανκάποιαανεπιθύμητηενέργειατηςφεβουξοστάτηςστηνκύησηήστηνυγείατουεμβρύου/νεογέννητου. Μελέτεςσεζώαδενκατέδειξανάμεσεςήέμμεσεςεπιβλαβείςεπιπτώσειςστηνκύηση, στηνεμβρυονική/εμβρυϊκήανάπτυξηήστοντοκετό(βλ.παράγραφο5.3).Οενδεχόμενοςκίνδυνοςγιατονάνθρωποείναιάγνωστος. Ηφεβουξοστάτηδενπρέπειναχρησιμοποιείταικατάτηδιάρκειατηςκύησης.

Θηλασμός

Δενείναιγνωστόεάνηφεβουξοστάτηαπεκκρίνεταιστοανθρώπινογάλα. Μελέτεςσεζώαέδειξαναπέκκρισηαυτήςτηςδραστικήςουσίαςστομητρικόγάλακαιδιαταραγμένηανάπτυξητωνθηλαζόντωννεογέννητωνζώων. Οκίνδυνοςσεθηλάζονβρέφοςδενμπορείνααποκλειστεί. Ηφεβουξοστάτηδενπρέπειναχρησιμοποιείταικατάτηγαλουχία.

Γονιμότητα

Σεζώα, μελέτεςαναπαραγωγήςέωςκαι48 mg/kg/ημέραδενέδειξανδοσοεξαρτώμενεςανεπιθύμητεςενέργειεςστηγονιμότητα(βλ.παράγραφο5.3). ΗεπίδρασητουFebuxostat Krkaστηνανθρώπινηγονιμότηταδενείναιγνωστή.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Υπνηλία, ζάλη, παραισθησίακαιθαμπήώρασηέχουναναφερθείμετηχρήσητηςφεβουξοστάτης. Οιασθενείςθαπρέπειναεπιδεικνύουνπροσοχήπρινοδηγήσουν, χειριστούνμηχανήματαήσυμμετάσχουνσεεπικίνδυνεςδραστηριότητεςμέχριςότουναείναιαρκετάβέβαιοιότιτοFebuxostat Krkaδενεπηρεάζειδυσμενώςτην απόδοση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οιπιοσυχνάαναφερόμενεςανεπιθύμητεςενέργειεςσεκλινικέςδοκιμές(4.072 άτομαπουέλαβανδόσητουλάχιστοναπό10 mgέως300 mg), σεμετεγκριτικέςμελέτεςασφάλειας(μελέτηFAST: 3001 άτομαπουέλαβαντουλάχιστονμίαδόσηαπό80 mgέως120 mg)καιαπότην εμπειρίαμετάτηνκυκλοφορίασεασθενείςμεουρικήαρθρίτιδαείναιεξάρσειςουρικήςαρθρίτιδας, διαταραχέςτηςηπατικήςλειτουργίας, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, ζάλη, δύσπνοια, εξάνθημα, κνησμός, αρθραλγία,

μυαλγία, πόνος στα άκρα, οίδημα και κόπωση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σπάνιες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετίστηκαν με συστηματικά συμπτώματα, και σπάνια συμβάντα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σημειώθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

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

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συνδυασμένες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης φάσης 3, σε μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Πανκυτταροπενία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία*, αναιμία [#]
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Σπάνιες</u> Αναφυλακτική αντίδραση*, υπερευαισθησία σε φάρμακο*
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, υποθυρεοειδισμός [#]
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Θαμπή όραση <u>Σπάνιες</u> Απόφραξη αρτηρίας αμφιβληστροειδούς [#]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Συχνές***</u> Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας <u>Όχι συχνές</u> Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση σωματικού βάρους <u>Σπάνιες</u> Μείωση σωματικού βάρους, αυξημένη όρεξη, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Μειωμένη γενετήσια ορμή, αϋπνία <u>Σπάνιες</u> Νευρικότητα, καταθλιπτική διάθεση [#] , διαταραχή ύπνου [#]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία, ζάλη <u>Όχι συχνές</u> Παραίσθησία, ημιπάρεση, υπνηλία, λήθαργος [#] , αλλοίωση γεύσης, υπαισθησία, υποσμία <u>Σπάνιες</u> Αγευσία [#] , αίσθηση καύσου [#]
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<u>Όχι συχνές</u> Εμβοές

	<u>Σπάνιες</u> Πιγγος [#]
Καρδιακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες στο ΗΚΓ, αποκλεισμός αριστερού σκέλους (βλ. παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (βλ. παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου), αρρυθμία [#] <u>Σπάνιες</u>
Αγγειακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Υπέρταση, ερυθρίαση, έξαψη, αιμορραγία (βλ. παράγραφο Σύνδρομο Λύσης Όγκου) <u>Σπάνιες</u> Κυκλοφορική καταπληξία [#]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Δύσπνοια <u>Όχι συχνές</u> Βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού [#] , βήχας, ρινόρροια [#] <u>Σπάνιες</u> Πνευμονία [#]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Συχνές</u> Διάρροια ^{**} , ναυτία <u>Όχι συχνές</u> Κοιλιακό άλγος, άνω κοιλιακό άλγος [#] , κοιλιακή διάταση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, συχνές κενώσεις, μετεωρισμός, γαστρεντερική δυσφορία, έλκη στόματος, πρήξιμο των χειλιών [#] , πανγκρεατίτιδα <u>Σπάνιες</u> Γαστρεντερική διάτρηση [#] , στοματίτιδα [#]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Συχνές</u> Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας ^{**} <u>Όχι συχνές</u> Χολολιθίαση <u>Σπάνιες</u> Ηπατίτιδα, ίκτερος*, ηπατική βλάβη*, χολοκυστίτιδα [#]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Συχνές</u> Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων διαφόρων τύπων εξανθήματος που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερες συχνότητες, βλ. παρακάτω), κνησμός <u>Όχι συχνές</u> Δερματίτιδα, κνίδωση, δυσχρωματισμός δέρματος, βλάβη δέρματος, πετέχειες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, υπεριδρωσία, αλωπεκία, έκζεμα [#] , ερύθημα, νυχτερινές

	<p>εφιδρώσεις[#], ψωρίαση[#], κνησμώνες εξάνθημα[#] <u>Σπάνιες</u> Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, Σύνδρομο Stevens-Johnson*, αγγειοοίδημα*, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, γενικευμένο εξάνθημα (σοβαρό)*, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα ερυθριματώδες, εξάνθημα ιλαροειδές</p>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<p><u>Συχνές</u> Αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στα άκρα[#] <u>Όχι συχνές</u> Αρθρίτιδα, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός σπασμός, μυϊκό σφίξιμο, θυλακίτιδα, πρήξιμο στις αρθρώσεις[#], πόνος στην πλάτη[#], μυοσκελετική δυσκαμψία[#], δυσκαμψία αρθρώσεων <u>Σπάνιες</u> Ραβδομυόλυση*, σύνδρομο στροφικού πετάλου[#], ρευματική πολυμυαλγία[#]</p>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<p><u>Όχι συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιματοουρία, πολλακιουρία, πρωτεϊνουρία, έπειξη γιαούρηση, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος[#] <u>Σπάνιες</u> Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων*</p>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<p><u>Όχι συχνές</u> Στυτική δυσλειτουργία</p>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p><u>Συχνές</u> Οίδημα, κόπωση <u>Όχι συχνές</u> Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, πόνος[#], δυσφορία[#] <u>Σπάνιες</u> Δίψα, αίσθημα καύσου[#]</p>
Παρακλινικές εξετάσεις	<p><u>Όχι συχνές</u> Αύξηση αμιλάσης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μείωση αριθμού λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση τριγλυκεριδίων αίματος, αύξηση χοληστερόλης αίματος, μείωση αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, αύξηση καλίου αίματος, αύξηση του INR[#]</p>

	<u>Σπάνιες</u> Αύξηση γλυκόζης αίματος, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, μείωση αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, αύξηση κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος*
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και διαδικαστικές επιπλοκές	<u>Όχι συχνές</u> <u>Μώλωπας</u> [#]

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

** Φαρμακοεπαγόμενες μη λοιμώδης διάρροια και μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης 3 είναι πιο συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτοχρόνως κολχικίνη.

*** Βλ. παράγραφο 5.1 για επιπτώσεις των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας στις μεμονωμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες Φάσης 3.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σπάνιες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson, της Τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας έχουν σημειωθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Το σύνδρομο Stevens-Johnson και η Τοξική επιδερμική νεκρόλυση χαρακτηρίζονται από εξελισσόμενα δερματικά εξανθήματα που σχετίζονται με φλύκταινες ή βλάβες του βλεννογόνου και ερεθισμό των οφθαλμών. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη μπορεί να σχετίζονται με τα ακόλουθα συμπτώματα: δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από διηθήσεις κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, γενικευμένα ή αποφολιδωτικά εξανθήματα, αλλά και βλάβες του δέρματος, οίδημα προσώπου, πυρετός, αιματολογικές διαταραχές όπως θρομβοπενία και ηωσινοφιλία, και συμμετοχή μεμονωμένων ή πολλαπλών οργάνων (ήπαρ και νεφροί συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας των ουροφόρων σωληναρίων) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας παρατηρήθηκαν συχνά αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. Στη συνέχεια, η συχνότητα των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας μειώνεται με χρονο-εξαρτώμενο τρόπο. Συνιστάται προφύλαξη από τις εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σύνδρομο Λύσης Όγκου

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στην τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, Φάσης 3 βασική μελέτη FLORENCE (FLO-01) που συνέκρινε τη φεβουξοστάτη με την αλλοπουρινόλη (346 ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες και με ενδιάμεσο-έως-υψηλό κίνδυνο για ΣΛΟ), μόνο 22 (6,4%) ασθενείς συνολικά παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα 11 (6,4%) ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν είτε ήπιες ή μέτριες.

Συνολικά, η δοκιμή FLORENCE δεν επεσήμανε κάποιο ιδιαίτερο θέμα ασφαλείας επιπρόσθετα της προγενέστερης εμπειρίας με τη φεβουξοστάτη στην ουρική αρθρίτιδα, με την εξαίρεση των παρακάτω τριών ανεπιθύμητων ενεργειών (αναφέρονται παραπάνω στον πίνακα 1).

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αποκλεισμός αριστερού σκέλους, φλεβοκομβική ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: αιμορραγία

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Ασθενείς με υπερδοσολογία πρέπει αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας, φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση του ουρικού οξέος, κωδικός ATC: M04AA03.

Μηχανισμός δράσης

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού της πουρίνης στον άνθρωπο και σχηματίζεται με την αλυσιδωτή αντίδραση υποξανθίνη → ξανθίνη → ουρικό οξύ. Και τα δύο στάδια στις παραπάνω μετατροπές καταλύονται από την οξειδάση της ξανθίνης (XO). Η φεβουξοστάτη είναι ένα παράγωγο της 2-αρυλθειαζόλης που επιτυγχάνει τη θεραπευτική της δράση μειώνοντας το ουρικό οξύ ορού μέσω εκλεκτικής αναστολής της οξειδάσης της ξανθίνης (XO). Η φεβουξοστάτη είναι ένας ισχυρός, μη πουρινικός εκλεκτικός αναστολέας της XO (NP-SIXO) με *in vitro* τιμή αναστολής K_i μικρότερη από ένα nanomolar. Έχει δειχθεί ότι η φεβουξοστάτη αναστέλλει δραστικά τόσο τις οξειδωμένες όσο και τις αναγμένες μορφές της XO. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η φεβουξοστάτη δεν αναστέλλει άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της πουρίνης ή της πυριμιδίνης, δηλαδή, την απαμινάση γουανίνης, τη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης, την οροτική φωσφοριβοσυλτρανσφεράση, τη μονοφωσφορική αποκαρβοξυλάση οροτιδίνης ή την νουκλεοσιδική φωσφορυλάση πουρίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ουρική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης αποδείχθηκε σε τρεις βασικές μελέτες Φάσης 3 (οι δύο βασικές μελέτες APEX και FACT και η πρόσθετη μελέτη CONFIRMS που περιγράφονται παρακάτω) που διεξήχθησαν σε 4.101 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα. Σε κάθε βασική μελέτη φάσης 3, η φεβουξοστάτη κατέδειξε ανώτερη ικανότητα στο να μειώσει και να διατηρήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις μελέτες APEX και FACT ήταν το ποσοστό ασθενών στους οποίους τα τελευταία 3 μηνιαία επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l). Στην πρόσθετη μελέτη CONFIRMS φάσης 3, τα αποτελέσματα της οποίας κατέστησαν διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας της φεβουξοστάτης, το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ασθενών στους οποίους τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν < 6,0 mg/dl κατά την τελευταία επίσκεψη. Δεν περιελήφθησαν ασθενείς με μόσχευμα οργάνου σε αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.2).

Μελέτη APEX: Η Ελεγχόμενη με Αλλοπουρινόλη και Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Αποτελεσματικότητας της Φεβουξοστάτης (APEX) ήταν μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, διάρκειας 28 εβδομάδων. Χίλιοι εβδομήντα δύο (1.072) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: σε εικονικό φάρμακο (n=134), σε φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως (n=267), σε φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως (n=269), σε φεβουξοστάτη 240 mg άπαξ ημερησίως (n=134) ή σε αλλοπουρινόλη (300 mg άπαξ ημερησίως [n=258] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού κατά

την έναρξη της θεραπείας $\leq 1,5$ mg/dl ή σε 100 mg άπαξ ημερησίως [n=10] για ασθενείς με κρεατινίνη ορού κατά την έναρξη της θεραπείας $>1,5$ mg/dl και $\leq 2,0$ mg/dl). Διακόσια σαράντα mg φεβουξοστάτης (2 φορές η συνιστώμενη υψηλότερη δόση) χρησιμοποιήθηκαν ως δόση αξιολόγησης της ασφάλειας.

Η μελέτη APEX έδειξε τη στατιστικά σημαντική ανωτερότητα τόσο του θεραπευτικού σκέλους της φεβουξοστάτης 80 mg άπαξ ημερησίως όσο και του θεραπευτικού σκέλους της φεβουξοστάτης 120 mg άπαξ ημερησίως έναντι του θεραπευτικού σκέλους των συμβατικά χρησιμοποιούμενων δόσεων αλλοπουρινόλης 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) στη μείωση του ουρικού οξέος ορού (sUA) κάτω από 6 mg/dl (357 μ mol/l) (βλ. Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

Μελέτη FACT: Η Ελεγχόμενη Δοκιμή Φεβουξοστάτης έναντι Αλλοπουρινόλης (FACT) ήταν μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, διάρκειας 52 εβδομάδων. Επτακόσιοι εξήντα (760) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: σε φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως (n=256), σε φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως (n=251), ή σε αλλοπουρινόλη 300 mg άπαξ ημερησίως (n=253).

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

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

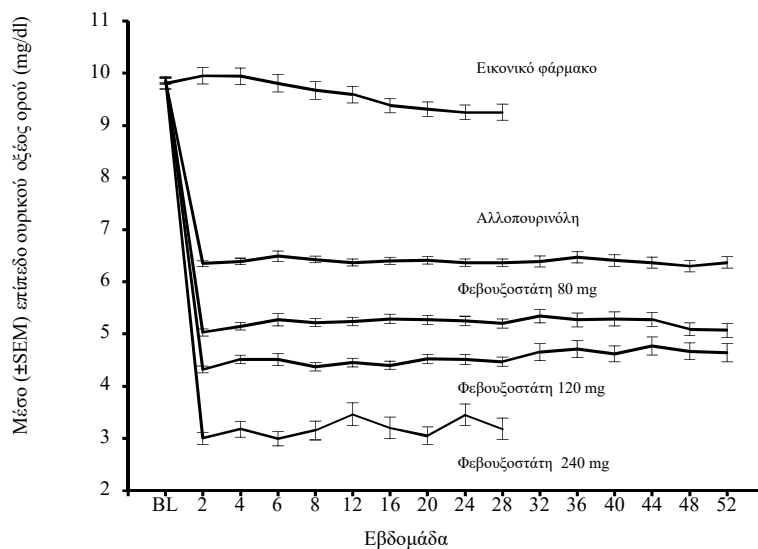
Πίνακας 2
Ποσοστό Ασθενών με Επίπεδα Ουρικού Οξέος Ορού $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l)
Τελευταίες Τρεις Μηνιαίες Επισκέψεις

Μελέτη	Φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως	Φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως	Αλλοπουρινόλη 300 / 100 mg άπαξ ημερησίως ¹
APEX (28 εβδομάδες)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 εβδομάδες)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Συνδυασμένα Αποτελέσματα	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹αποτελέσματα από άτομα που έλαβαν είτε 100 mg άπαξ ημερησίως (n=10: ασθενείς με κρεατινίνη ορού $>1,5$ και $\leq 2,0$ mg/dl) ή 300 mg άπαξ ημερησίως (n=509) συγκεντρώθηκαν για αναλύσεις.
*p < 0,001 έναντι αλλοπουρινόλης, # p < 0,001 έναντι 80 mg

Η ικανότητα της φεβουξοστάτης να μειώνει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού ήταν άμεση και συνεχής. Μείωση του επιπέδου ουρικού οξέος ορού σε $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) σημειώθηκε κατά την επίσκεψη την Εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος ορού σε σχέση με το χρόνο για κάθε ομάδα θεραπείας από τις δύο βασικές μελέτες Φάσης 3 δεικνύονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1 Μέσα Επίπεδα Ουρικού Οξέος Ορού των Συνδυασμένων Βασικών Μελετών Φάσης 3



BL= έναρξη θεραπείας SEM= τυπικό σφάλμα του μέσου όρου

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

Μελέτη CONFIRMS: Η CONFIRMS ήταν μια μελέτη Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διάρκειας 26 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φεβουξοστάτης 40 mg και 80 mg, σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη 300 mg ή 200 mg, σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και υπερουριχαιμία. Δύο χιλιάδες διακόσιοι εξήντα εννέα (2.269) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν: σε φεβουξοστάτη 40 mg άπαξ ημερησίως (n=757), σε φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως (n=756), ή σε αλλοπουρινόλη 300/200 mg άπαξ ημερησίως (n=756). Τουλάχιστον το 65% των ασθενών είχε ήπια-μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (με κάθαρση κρεατινίνης 30-89 ml/min). Προφύλαξη έναντι των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων.

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

Πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία

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

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού σε υγιή άτομα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία τους (58% στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 55% στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

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

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

Περίπου το 40% των ασθενών (συνδυασμένες μελέτες APEX και FACT) είχε sUA κατά την έναρξη της θεραπείας ≥ 10 mg/dl. Σε αυτή την υποομάδα η φεβουξοστάτη πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA $< 6,0$ mg/dl στις 3 τελευταίες επισκέψεις) στο 41% (80 mg άπαξ ημερησίως), στο 48% (120 mg άπαξ ημερησίως), και στο 66% (240 mg άπαξ ημερησίως) των ασθενών σε σύγκριση με το 9% στην ομάδα αλλοπουρινόλης 300 mg/100 mg άπαξ ημερησίως και το 0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη CONFIRMS, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (sUA $< 6,0$ mg/dl στην τελευταία επίσκεψη) για ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος ορού κατά την έναρξη της θεραπείας ≥ 10 mg/dl που έλαβαν θεραπεία με φεβουξοστάτη 40 mg άπαξ ημερησίως ήταν 27% (66/249), με φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως ήταν 49% (125/254) και με αλλοπουρινόλη 300 mg/200 mg άπαξ ημερησίως ήταν 31% (72/230), αντίστοιχα.

Κλινικά Αποτελέσματα: ποσοστό ασθενών που απαιτεί θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας
Μελέτη APEX: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα θεραπείας με φεβουξοστάτη 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας σε σύγκριση με φεβουξοστάτη 80 mg (28%), αλλοπουρινόλη 300 mg (23%) και εικονικό φάρμακο (20%). Οι εξάρσεις αυξήθηκαν μετά την περίοδο προφύλαξης και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Μεταξύ του 46% και 55% των ατόμων έλαβε θεραπεία για εξάρσεις της ουρικής αρθρίτιδας από την Εβδομάδα 8 και την Εβδομάδα 28. Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες της μελέτης (Εβδομάδες 24-28) παρατηρήθηκαν στο 15% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg), στο 14% (αλλοπουρινόλη 300 mg) και στο 20% (εικονικό φάρμακο) των ατόμων.

Μελέτη FACT: Κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης των 8 εβδομάδων, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα θεραπείας με φεβουξοστάτη 120 mg (36%) χρειάστηκε θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας σε σύγκριση με τις ομάδες θεραπείας με φεβουξοστάτη 80 mg (22%) και με αλλοπουρινόλη 300 mg (21%). Μετά την περίοδο προφύλαξης των 8 εβδομάδων, οι επιπτώσεις των εξάρσεων αυξήθηκαν και σταδιακά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου (64% και 70% των ατόμων έλαβε θεραπεία για εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας από την Εβδομάδα 8-52). Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες της μελέτης (Εβδομάδες 49-52) παρατηρήθηκαν στο 6-8% (φεβουξοστάτη 80 mg, 120 mg) και στο 11% (αλλοπουρινόλη 300 mg) των ατόμων.

Το ποσοστό των ατόμων που απαίτησε θεραπεία για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας (Μελέτη APEX και FACT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερο στις ομάδες που πέτυχαν ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά την έναρξη της θεραπείας $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl, ή $< 4,0$ mg/dl σε σύγκριση με την ομάδα που πέτυχε ένα μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού μετά την έναρξη της θεραπείας $\geq 6,0$ mg/dl κατά τις τελευταίες 32 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διαστήματα Εβδομάδα 20-Εβδομάδα 24 έως Εβδομάδα 49 – 52).

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

Μακροχρόνιες, ανοικτού σχεδιασμού μελέτες επέκτασης

Μελέτη EXCEL (C02-021): Η Excel ήταν μία μελέτη διάρκειας τριών ετών Φάσης 3, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με αλλοπουρινόλη, μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση ασφάλειας σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τις βασικές μελέτες Φάσης 3 (APEX ή FACT). Ένα σύνολο 1.086 ασθενών είχε ενταχθεί στη μελέτη: φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως (n=649), φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως (n=292) και αλλοπουρινόλη 300/100 mg άπαξ ημερησίως (n=145). Περίπου το 69% των ασθενών δεν χρειάστηκε αλλαγή στη θεραπεία για την επίτευξη της τελικής σταθερής θεραπείας. Ασθενείς που είχαν 3 διαδοχικά επίπεδα sUA $> 6,0$ mg/dl αποσύρθηκαν.

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

Δεδομένα τριών ετών έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας με λιγότερο από το 4% των ασθενών να απαιτεί θεραπεία για έξαρση (δηλ. περισσότερο από το 96% των ασθενών δεν απαιτήσε θεραπεία για έξαρση) τους Μήνες 16-24 και τους Μήνες 30-36.

Το 46% και το 38% των ασθενών στην τελική σταθερή θεραπεία φεβουξοστάτης 80 ή 120 mg άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα, είχε πλήρη υποχώρηση των κύριων ψηλαφητών τόφων από την έναρξη της θεραπείας έως την Τελευταία Επίσκεψη.

Η Μελέτη FOCUS (TMX-01-005) ήταν διάρκειας 5 ετών, Φάσης 2, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση ασφάλειας σε ασθενείς που είχαν συμπληρώσει 4 εβδομάδες χορήγησης διπλά τυφλής δοσολογίας φεβουξοστάτης στη μελέτη TMX-00-004.

116 ασθενείς εντάχθηκαν και έλαβαν αρχικά φεβουξοστάτη 80 mg άπαξ ημερησίως. Το 62% των ασθενών δεν χρειάστηκε ρύθμιση της δόσης για να διατηρηθεί το sUA <6 mg/dl και το 38% των ασθενών χρειάστηκε ρύθμιση της δόσης για να επιτευχθεί η τελική σταθερή δόση.

Το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα ουρικού οξέος ορού <6,0 mg/dl (357 μmol/l) στην τελευταία επίσκεψη ήταν μεγαλύτερο από 80% (81-100%) σε κάθε δόση φεβουξοστάτης.

Κατά τη φάση 3 των κλινικών μελετών, παρατηρήθηκαν ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,0%). Τα ποσοστά αυτά ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν για την αλλοπουρινόλη (4,2%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με φεβουξοστάτη (5,5%) και σε ασθενείς με αλλοπουρινόλη (5,8%) στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού (βλ. παράγραφο 4.4).

Μακροχρόνιες μελέτες μετά τη διάθεση στην αγορά

Η μελέτη CARES ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή δοκιμή μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε τις καρδιαγγειακές (ΚΑ) εκβάσεις με φεβουξοστάτη έναντι αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και ιστορικό σοβαρής ΚΑ νόσου, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη, στεφανιαίας ή εγκεφαλικής διαδικασίας επαναγγείωσης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου με νοσηλεία, περιφερικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη με ενδείξεις μικροαγγειακής ή μακροαγγειακής νόσου. Για να επιτευχθεί sUA κάτω από 6 mg/dl, η δόση της φεβουξοστάτης τιτλοποιήθηκε από 40 mg έως 80 mg (ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία) και η δόση της αλλοπουρινόλης τιτλοποιήθηκε με αυξήσεις των 100 mg από 300 έως 600 mg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια νεφρική δυσλειτουργία και από 200 έως 400 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Το πρωτεύον τελικό σημείο στην CARES ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), ένας συνδυασμός μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ΚΑ θανάτου και επείγουσας επαναγγείωσης λόγω ασταθούς στηθάγχης.

Τα τελικά σημεία (πρωτεύοντα και δευτερεύοντα) αναλύθηκαν σύμφωνα με την ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (ITT) στην οποία περιελήφθησαν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από τη φαρμακευτική αγωγή της διπλά-τυφλής μελέτης.

Συνολικά, το 56,6% των ασθενών διέκοψε πρόωρα τη θεραπεία της δοκιμής και το 45% των ασθενών δεν ολοκλήρωσε όλες τις επισκέψεις της δοκιμής.

Συνολικά, 6.190 ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάμεσο χρονικό διάστημα 32 μηνών και η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 728 ημέρες για τους ασθενείς στην ομάδα της φεβουξοστάτης (n 3098) και 719 ημέρες για τους ασθενείς στην ομάδα της αλλοπουρινόλης (n 3092).

Τα ποσοστά εμφάνισης του πρωτεύοντος τελικού σημείου MACE ήταν παρόμοια στην ομάδα θεραπείας με τη φεβουξοστάτη και στην ομάδα θεραπείας με την αλλοπουρινόλη (10,8% έναντι 10,4% των ασθενών, αντίστοιχα, αναλογία κινδύνου [HR] 1,03, αμφίπλευρο επαναλαμβανόμενο 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,89-1,21).

Στην ανάλυση των επιμέρους στοιχείων MACE, το ποσοστό ΚΑ θανάτων ήταν υψηλότερο με τη φεβουξοστάτη σε σχέση με την αλλοπουρινόλη (4,3% έναντι 3,2% των ασθενών, HR 1,34, 95% CI 1,03-1,73). Τα ποσοστά των υπόλοιπων συμβάντων MACE ήταν παρόμοια στην ομάδα της φεβουξοστάτης και στην ομάδα της αλλοπουρινόλης, δηλαδή μη θανατηφόρο ΕΜ (3,6% έναντι 3,8% των ασθενών, HR 0,93, 95% CI 0,72-1,21), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2,3% έναντι 2,3% των ασθενών, HR 1,01, 95% CI 0,73-1,41) και επείγουσα επαναγγείωση λόγω ασταθούς στηθάγχης (1,6% έναντι 1,8% των ασθενών, HR 0,86, 95% CI 0,59-1,26). Το ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες ήταν επίσης υψηλότερο με τη φεβουξοστάτη σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη (7,8% έναντι 6,4% των ασθενών, HR 1,22, 95% CI 1,01-1,47), λόγω κυρίως του υψηλότερου ποσοστού ΚΑ θανάτων στη συγκεκριμένη ομάδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ποσοστά νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, εισαγωγών σε νοσοκομείο για αρρυθμίες που δεν σχετίζονται με ισχαιμία, φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων και νοσηλείας για παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ήταν συγκρίσιμα για τη φεβουξοστάτη και την αλλοπουρινόλη.

Η μελέτη FAST ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού τύπου, με τυφλοποίηση ως προς το τελικό σημείο, η οποία συνέκρινε το καρδιαγγειακό (ΚΑ) προφίλ ασφάλειας της φεβουξοστάτης έναντι της αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με χρόνια υπερουριχαιμία (σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση άλατος του ουρικού οξέος είχε ήδη συμβεί) και παράγοντες καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου (π.χ. ασθενείς 60 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας και με τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου). Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αλλοπουρινόλη πριν από την τυχαιοποίηση και απαιτήθηκαν προσαρμογές της δόσης όταν χρειαζόταν, σύμφωνα με την κλινική κρίση, τις συστάσεις της EULAR (European League Against Rheumatism) και την εγκεκριμένη δοσολογία. Στο τέλος της φάσης εισαγωγής της αλλοπουρινόλης, οι ασθενείς με επίπεδο sUA <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) ή που έλαβαν τη μέγιστη ανεκτή δόση ή τη μέγιστη εγκεκριμένη δόση αλλοπουρινόλης τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία είτε με φεβουξοστάτη είτε με αλλοπουρινόλη. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης FAST ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε συμβάντος που περιλαμβανόταν στο σύνθετο τελικό σημείο Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTIC), το οποίο περιλάμβανε: i) νοσηλεία για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ), /βιοχημικά θετικό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ); ii) μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. iii) θάνατος λόγω ΚΑ συμβάντος. Η αρχική ανάλυση βασίστηκε στην κατά τη θεραπεία προσέγγιση (on-treatment analysis).

Συνολικά, 6.128 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, 3063 για φεβουξοστάτη και 3065 για αλλοπουρινόλη. Στην πρωτογενή ανάλυση κατά τη θεραπεία, η φεβουξοστάτη δεν ήταν κατώτερη από την αλλοπουρινόλη ως προς την επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, η οποία εμφανίστηκε σε 172 ασθενείς (1,72/100 χρόνια έκθεσης ασθενών) με φεβουξοστάτη σε σύγκριση με 241 ασθενείς (2,05/100 χρόνια έκθεσης ασθενών) με αλλοπουρινόλη, με ένα προσαρμοσμένο HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Η ανάλυση κατά τη θεραπεία για το πρωτεύον τελικό σημείο στην υποομάδα ασθενών με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΜ), εγκεφαλικού επεισοδίου ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας: υπήρχαν 65 (9,5%) ασθενείς με συμβάντα στην ομάδα φεβουξοστάτη και 83 (11,8%) ασθενείς με συμβάντα στην ομάδα αλλοπουρινόλης, προσαρμοσμένο HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν συσχετίστηκε με αύξηση καρδιαγγειακού θανάτου ή θανάτου όλων των αιτιών, συνολικά ή στην υποομάδα ασθενών με αρχικό ιστορικό ΕΜ, εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΟΣΣ. Συνολικά, υπήρξαν λιγότεροι θάνατοι στην ομάδα της φεβουξοστάτης (62 θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα και 108 θάνατοι όλων των αιτιών), από ό,τι στην ομάδα της αλλοπουρινόλης (82 θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα και 174 θάνατοι όλων των αιτιών).

Υπήρξε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος στη θεραπεία με φεβουξοστάτη σε σύγκριση με τη θεραπεία με αλλοπουρινόλη.

Σύνδρομο Λύσης Όγκου

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης στην πρόληψη και θεραπεία του Συνδρόμου Λύσης Όγκου αξιολογήθηκε στη μελέτη FLORENCE (FLO-01). Η φεβουξοστάτη έδειξε ανώτερη και ταχύτερη δράση στη μείωση του ουρικού οξέος σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη. Η FLORENCE ήταν μία τυχαιοποιημένη (1:1), διπλά τυφλή, φάσης III, βασική δοκιμή που συνέκρινε τη φεβουξοστάτη 120 mg άπαξ ημερησίως με την αλλοπουρινόλη 200 έως 600 mg άπαξ ημερησίως (μέση ημερήσια δόση αλλοπουρινόλης [\pm τυπική απόκλιση]: 349,7 \pm 112,90 mg) όσον αφορά τον

έλεγχο του επιπέδου ουρικού οξέος στον ορό. Επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να είναι υποψήφιοι για θεραπεία με την αλλοπουρινόλη ή να μην έχουν πρόσβαση στη ραβουρικάση. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν η περιοχή του ουρικού οξέος ορού κάτω από την καμπύλη (AUCsUA₁₋₈) και η μεταβολή των επιπέδων της κρεατινίνης ορού (sC), και τα δύο από την έναρξη της θεραπείας έως την Ημέρα 8. Συνολικά, συμπεριελήφθησαν 346 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία και με ενδιάμεσο/υψηλό κίνδυνο για Σύνδρομο Λύσης Όγκου. Η μέση AUCsUA₁₋₈ (mgxh/dl) ήταν σημαντικά χαμηλότερη με τη φεβουξοστάτη (514,0 ± 225,71 έναντι 708,0 ± 234,42; διαφορά μέσω ελαχίστων τετραγώνων: -196,794 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: -238,600; -154,988]; p<0,0001). Επιπλέον, το μέσο επίπεδο ουρικού οξέος ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερο με την φεβουξοστάτη από τις πρώτες 24 ώρες της θεραπείας και σε οποιοδήποτε επόμενο χρονικό σημείο. Καμία σημαντική διαφορά δεν έλαβε χώρα στη μέση μεταβολή της κρεατινίνης ορού (%) ανάμεσα στη φεβουξοστάτη και την αλλοπουρινόλη (-0,83 ± 26,98 έναντι -4,92 ± 16,70 αντίστοιχα; διαφορά μέσω ελαχίστων τετραγώνων: 4,0970 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Σε σχέση με τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, καμία σημαντική διαφορά δεν ανιχνεύθηκε όσον αφορά την εμφάνιση εργαστηριακού ΣΛΟ (8,1% και 9,2% στο σκέλος φεβουξοστάτης και αλλοπουρινόλης, αντίστοιχα; σχετικός κίνδυνος: 0,875 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,4408, 1,7369]; p=0,8488) ούτε κλινικού ΣΛΟ (1,7% και 1,2% στο σκέλος φεβουξοστάτης και αλλοπουρινόλης, αντίστοιχα; σχετικός κίνδυνος: 0,994 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,9691; 1,0199], p=1,0000). Η επίπτωση των συνολικών φαρμακοεπαγόμενων σημείων και συμπτωμάτων και των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 67,6% έναντι 64,7% και 6,4% έναντι 6,4% με φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη, αντίστοιχα. Στη μελέτη FLORENCE η φεβουξοστάτη κατέδειξε ανώτερο έλεγχο του επιπέδου ουρικού οξέος ορού σε σύγκριση με την αλλοπουρινόλη σε ασθενείς που προγραμματίστηκαν να λάβουν το τελευταίο φάρμακο. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να συγκρίνουν τη φεβουξοστάτη με τη ραβουρικάση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φεβουξοστάτης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με οξύ σοβαρό ΣΛΟ, π.χ. σε ασθενείς που αποτυγχάνουν με άλλες θεραπείες μείωσης του ουρικού οξέος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις πληθυσμού διεξήχθησαν σε 211 ασθενείς με υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα, στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη 40-240 mg άπαξ ημερησίως. Γενικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της φεβουξοστάτης που εκτιμήθηκαν από αυτές τις αναλύσεις είναι σε συμφωνία με εκείνες που ελήφθησαν από υγιή άτομα, δεικνύοντας ότι τα υγιή άτομα είναι αντιπροσωπευτικά για τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση στον πληθυσμό ασθενών με ουρική αρθρίτιδα.

Απορρόφηση

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

Έπειτα από πολλαπλές άπαξ ημερησίως από στόματος δόσεις των 80 mg ή από μια εφάπαξ δόση των 120 mg με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, υπήρξε μείωση της τάξεως 49% και 38% στη C_{max} και μείωση της τάξεως 18% και 16% στην AUC, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλλαγή στην ποσοστιαία μείωση της συγκέντρωσης ουρικού οξέος ορού όπου εξετάστηκε (πολλαπλή δόση των 80 mg). Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί χωρίς να σχετίζεται με τη λήψη τροφής.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η φεβουξοστάτη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω σύζευξης *δια* του ενζυμικού συστήματος ουριδινοδιφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανφεράση (UDPGT) και μέσω οξειδωσης *δια* του συστήματος κυτοχρώματος P450 (CYP). Τέσσερις φαρμακολογικά ενεργοί υδροξυλικοί μεταβολίτες έχουν ταυτοποιηθεί, εκ των οποίων οι τρεις βρίσκονται στο ανθρώπινο πλάσμα. *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος έδειξαν ότι αυτοί οι οξειδωτικοί μεταβολίτες σχηματίστηκαν κυρίως από τα CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ή CYP2C9 και το γλυκουρονίδιο φεβουξοστάτης σχηματίστηκε κυρίως από τα UGT 1A1, 1A8, και 1A9.

Αποβολή

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικία

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

Φύλο

Έπειτα από πολλαπλές από στόματος δόσεις φεβουξοστάτης, οι C_{max} και AUC ήταν 24% και 12% υψηλότερες σε γυναίκες από ότι σε άνδρες, αντίστοιχα. Ωστόσο, οι διορθωμένες βάσει βάρους C_{max} και AUC ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο φύλων. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης βάσει του φύλου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν γενικά σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου.

Η μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής και η προσομοίωση δεδομένων από αουραίους υποδηλώνουν ότι, όταν συγχρηγείται με φεβουξοστάτη, η κλινική δόση μερκαπτοπουρίνης/άζαθειοπρίνης πρέπει να μειώνεται στο 20% ή λιγότερο της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές αιματολογικές επιδράσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, διαταραχή της γονιμότητας

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

Μια τυπική σειρά δοκιμών γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψε βιολογικά σημαντικές γονοτοξικές επιδράσεις για τη φεβουξοστάτη.

Έχει βρεθεί ότι η φεβουξοστάτη σε από στόματος δόσεις έως 48 mg/kg/ημέρα δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών και θηλυκών αουραίων.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις διαταραγμένης γονιμότητας, επιδράσεων τερατογένεσης, ή πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο λόγω της φεβουξοστάτης. Υπήρξε μητρική τοξικότητα υψηλής δόσης συνοδευόμενη από μείωση στο δείκτη απογαλακτισμού και μειωμένη ανάπτυξη απογόνων σε αουραίους σε περίπου 4,3 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου. Μελέτες τερατολογίας, που πραγματοποιήθηκαν σε αουραίους που κυοφορούσαν σε περίπου 4,3 φορές και σε κόνικλους που κυοφορούσαν σε περίπου 13 φορές το όριο έκθεσης του ανθρώπου, δεν αποκάλυψαν επιδράσεις τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ένυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης

Σιδήρου οξειδίο, κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/005

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/006

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/007

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μάρτιου 2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 7 Δεκεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Σλοβενία

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Γερμανία

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Febuxostat Krka 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φεβουξοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/001

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/002

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/003

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Febuxostat Krka 80 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Febuxostat Krka 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φεβουξοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/005

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/006

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/007

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1347/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Febuxostat Krka 120 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (PVC/PVDC/PVC//AI)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Febuxostat Krka 80 mg δισκία

φεβουξοστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (PVC/PVDC/PVC//AI)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Febuxostat Krka 120 mg δισκία

φεβουξοστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Febuxostat Krka 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Febuxostat Krka 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φεβουξοστάτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Febuxostat Krka και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Febuxostat Krka
3. Πώς να πάρετε το Febuxostat Krka
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Febuxostat Krka
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Febuxostat Krka και ποια είναι η χρήση του

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

Το Febuxostat Krka δρα μειώνοντας τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Διατηρώντας χαμηλά τα επίπεδα του ουρικού οξέος μέσω της λήψης Febuxostat Krka μία φορά κάθε ημέρα, σταματά η σταδιακή αύξηση των κρυστάλλων, και μειώνονται τα συμπτώματα με το πέρασμα του χρόνου. Διατηρώντας επαρκώς χαμηλά τα επίπεδα του ουρικού οξέος για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί επίσης να συρρικνωθούν οι τόφοι.

Το Febuxostat Krka 120 mg δισκία χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση και την αποτροπή υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα που μπορεί να εμφανιστούν όταν ξεκινάτε τη λήψη χημειοθεραπείας για καρκίνους του αίματος. Όταν δίνεται χημειοθεραπεία, τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται, και αναλόγως αυξάνονται τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα, εκτός και αν ο σχηματισμός του ουρικού οξέος αποτραπεί.

Το Febuxostat Krka προορίζεται για ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Febuxostat Krka

Μην πάρετε το Febuxostat Krka

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φεβουξοστάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Febuxostat Krka:

- εάν έχετε ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακά προβλήματα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,
- εάν έχετε ή είχατε νεφρική νόσο και/ή σοβαρή αλλεργική αντίδραση στην αλλοπουρινόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας),
- εάν έχετε ή είχατε ηπατική νόσο ή διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας,
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ως αποτέλεσμα του συνδρόμου Lesch-Nyhan (μια σπάνια κληρονομική κατάσταση στην οποία υπάρχει υπερβολικό ουρικό οξύ στο αίμα),
- εάν έχετε προβλήματα με τον θυρεοειδή.

Εάν εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις με το Febuxostat Krka, σταμάτηστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 4). Πιθανά συμπτώματα αλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να είναι:

- εξάνθημα συμπεριλαμβανομένων σοβαρών μορφών (π.χ. φλύκταινες, οζίδια, εξάνθημα με φαγούρα, αποφολιδωτικό εξάνθημα), φαγούρα
- πρήξιμο των άκρων ή του προσώπου
- δυσκολία στην αναπνοή
- πυρετός με διογκωμένους λεμφαδένες
- όπως επίσης απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές καταστάσεις με καρδιακή και κυκλοφορική ανακοπή.

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

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές δυνητικά απειλητικών για τη ζωή δερματικών εξανθημάτων (Σύνδρομο Stevens-Johnson) με τη χρήση φεβουξοστάτης, που εμφανίζονται αρχικά ως κοκκινωπά στίγματα σχήματος στόχου σκοποβολής, ή κυκλικές κηλίδες συχνά με φουσκάλα στο κέντρο, στον κορμό του σώματος. Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνουν έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και επιπεφυκίτιδα (κόκκινα και πρησμένα μάτια). Το εξάνθημα μπορεί να εξελιχθεί σε εκτεταμένο σχηματισμό φουσκάλων ή ξεφλούδισμα του δέρματος.

Εάν έχετε εμφανίσει το Σύνδρομο Stevens-Johnson με τη χρήση φεβουξοστάτης, δεν πρέπει να ξεκινήσετε εκ νέου το Febuxostat Krka σε καμία περίπτωση. Εάν εμφανίσετε ένα εξάνθημα ή αυτά τα δερματικά συμπτώματα, αναζητήστε αμέσως συμβουλή από γιατρό και ενημερώστε τον ότι παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε τώρα κάποιο επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας (αιφνίδια έναρξη έντονου πόνου, ευαισθησίας, κοκκίνισματος, θερμότητας και πρηξίματος σε άρθρωση), περιμένετε μέχρι να υποχωρήσει το επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας πριν ξεκινήσετε για πρώτη φορά τη θεραπεία με Febuxostat Krka.

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

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει συχνά άλλα φάρμακα, εάν απαιτείται, για να σας βοηθήσει στο να αποτραπούν ή να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα των εξάρσεων (όπως ο πόνος και το πρήξιμο σε άρθρωση).

Σε ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος (π.χ. σε αυτούς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία καρκίνου), η θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν το ουρικό οξύ μπορεί να οδηγήσει

σε σταδιακή αύξηση της ξανθίνης στην ουροφόρο οδό, με πιθανές πέτρες, αν και αυτό δεν έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φεβουξοστάτη για το Σύνδρομο Λύσης Όγκου.

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Febuxostat Krka

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

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες καθώς αυτές μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Febuxostat Krka και ο γιατρός σας ενδεχομένως να θελήσει να εξετάσει τη λήψη απαραίτητων μέτρων:

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

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Πρέπει να γνωρίζετε ότι μπορεί να εμφανίσετε ζάλη, υπνηλία, θαμπή όραση, αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηκίασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα εάν συμβεί αυτό.

Το Febuxostat Krka περιέχει λακτόζη και νάτριο

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Febuxostat Krka

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

- Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Η εγκοπή υπάρχει στο δισκίο μόνο για να σας βοηθή να το σπάτε αν δυσκολεύεστε να το καταπιείτε ολόκληρο.
- Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Ουρική αρθρίτιδα

Το Febuxostat Krka διατίθεται ως δισκίο είτε των 80 mg είτε των 120 mg. Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει την περιεκτικότητα που είναι πιο κατάλληλη για εσάς.

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

Πρόληψη και αντιμετώπιση υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για καρκίνο

Το Febuxostat Krka διατίθεται ως δισκίο των 120 mg.

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Febuxostat Krka από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Febuxostat Krka

Εάν παραλείψατε μια δόση του Febuxostat Krka πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε εκτός κι αν είναι ώρα για την επόμενη δόση σας, οπότε στην περίπτωση αυτή παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας τη σωστή ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Febuxostat Krka

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αν εμφανιστούν οι παρακάτω σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα) ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να ακολουθήσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση:

- αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία στο φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)
- δυνητικών απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα που χαρακτηρίζονται από σχηματισμό φυσαλίδων και ξεφλούδισμα του δέρματος και των εσωτερικών επιφανειών των κοιλιοτήτων του σώματος, π.χ. στόμα και γεννητικά όργανα, επώδυνα έλκη στο στόμα και/ή στις γεννητικές περιοχές, συνοδευόμενα από πυρετό, πονόλαιμο και κούραση (Σύνδρομο Stevens-Johnson/ Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση), ή από διογκωμένους λεμφαδένες, διόγκωση ήπατος, ηπατίτιδα (έως και ηπατική ανεπάρκεια), αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο αίμα (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα-DRESS) (βλ. παράγραφο 2)
- γενικευμένα δερματικά εξανθήματα.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ήπατος
- διάρροια
- πονοκέφαλος
- εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένων διαφόρων τύπων εξανθήματος, παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στις παρακάτω παραγράφους «όχι συχνές» και «σπάνιες»)
- ναυτία
- αύξηση των συμπτωμάτων αρθρίτιδας

- τοπικό πρήξιμο λόγω κατακράτησης υγρών στους ιστούς (οίδημα).
- ζάλη
- δυσκολία στην αναπνοή
- κνησμός (φαγούρα)
- πόνος στα άκρα, πόνος σε μύες/αρθρώσεις
- κόπωση (αδυναμία)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν αναφέρονται παραπάνω παρατίθενται ακολούθως.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μειωμένη όρεξη, αλλαγή στα επίπεδα σακχάρου αίματος (διαβήτη), ένα σύμπτωμα του οποίου μπορεί να είναι η υπερβολική δίψα, αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αίματος, αύξηση σωματικού βάρους
- απώλεια ερωτικής επιθυμίας
- δυσκολία στον ύπνο, υπνηλία
- μούδιασμα, μυρμηκίαση, μειωμένη ή διαταραγμένη αίσθηση (υπαισθησία, ημιπάρεση ή παραισθησία), αλλοιωμένη αίσθηση γεύσης, μειωμένη αίσθηση όσφρησης(υποσμία)
- μη φυσιολογικό ΗΚΓ, ακανόνιστοι ή γρήγοροι καρδιακοί παλμοί, να αισθάνεστε τους χτύπους της καρδιάς σας (αίσθημα παλμών)
- εξάψεις ή ερυθρίαση (π.χ. κοκκίνισμα του προσώπου ή του λαιμού), αυξημένη αρτηριακή πίεση, αιμορραγία (αιμορραγία, παρατηρείται μόνο σε ασθενείς που παίρνουν χημειοθεραπεία για διαταραχές του αίματος)
- βήχας, δυσφορία στο στήθος ή πόνος, φλεγμονή των ρωθώνων και/ή του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού), βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού
- ξηροστομία, κοιλιακός πόνος/δυσφορία ή αέρια, άνω κοιλιακός πόνος, καύσος στομάχου/δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, πιο συχνές κενώσεις, έμετος, δυσφορία στομάχου
- κνίδωση, φλεγμονή δέρματος, δυσχρωματισμός δέρματος, μικρές κόκκινες ή μωβ κηλίδες στο δέρμα, μικρές, επίπεδες κόκκινες κηλίδες στο δέρμα, επίπεδη, κόκκινη περιοχή στο δέρμα που καλύπτεται από μικρά συρρέοντα εξογκώματα, εξάνθημα, περιοχές ερυθρότητας και κηλίδες στο δέρμα, αυξημένη εφίδρωση, εφίδρωση τη νύχτα, αλωπεκία, κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθημα), ψωρίαση, έκζεμα, άλλου τύπου δερματικές καταστάσεις
- μυϊκή κράμπα, μυϊκή αδυναμία, θυλακίτιδα ή αρθρίτιδα (φλεγμονή αρθρώσεων συνήθως συνοδευόμενη από πόνο, πρήξιμο και/ή δυσκαμψία), πόνος στη πλάτη, μυϊκός σπασμός, μυϊκή και/ή στις αρθρώσεις δυσκαμψία
- αίμα στα ούρα, μη φυσιολογική συχνή ούρηση, μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων (αυξημένο επίπεδο πρωτεϊνών στα ούρα), μείωση της ικανότητας των νεφρών να λειτουργούν σωστά, ουρολοίμωξη
- πόνος στο στήθος, δυσφορία στο στήθος
- πέτρες στη χοληδόχο κύστη ή στους χοληδόχους πόρους (χολολιθίαση)
- αύξηση του επιπέδου της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στο αίμα
- αλλαγές στις εξετάσεις αίματος ή στην ποσότητα των αιμοσφαιρίων ή των αιμοπεταλίων (μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος)
- πέτρες στα νεφρά
- δυσκολίες με τη στύση.
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένα, θαμπή όραση, μεταβολή της όρασης
- εμβοές στα αυτιά
- καταρροή
- εξέλκωση του στόματος
- φλεγμονή στο πάγκρεας: συνήθη συμπτώματα είναι ο κοιλιακός πόνος, ναυτία και έμετος
- έντονη επιθυμία για ούρηση
- πόνος
- αδιαθεσία
- αυξημένο INR
- μώλωπες
- πρήξιμο στα χείλη (διόγκωση χειλιών)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- μυϊκή βλάβη, μια κατάσταση η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι σοβαρή. Μπορεί να προκαλέσει μυϊκά προβλήματα και ιδιαίτερα, αν την ίδια στιγμή, αισθάνεστε αδιαθεσία ή έχετε υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυτό μπορεί να έχει προκληθεί από μη φυσιολογική αποσύνθεση των μυϊκών ινών. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν αισθανθείτε μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία
- σοβαρό πρήξιμο των βαθύτερων στιβάδων του δέρματος, ιδιαίτερα γύρω από τα μάτια, τα γεννητικά όργανα, τα χέρια, τα πόδια ή τη γλώσσα, με πιθανή ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή
- υψηλός πυρετός σε συνδυασμό με δερματικό εξάνθημα όπως αυτό της ιλαράς, διογκωμένοι λεμφαδένες, διόγκωση ήπατος, ηπατίτιδα (έως και ηπατική ανεπάρκεια), αύξηση του αριθμού λεμφοκυττάρων στο αίμα (λευκοκυττάρωση, με ή χωρίς ηωσινοφιλία)
- διαφόρων μορφών εξανθήματα (π.χ. με λευκές κηλίδες, με φουσκάλες, με φουσκάλες που περιέχουν πύον, με ξεφλούδισμα του δέρματος, εξάνθημα όπως αυτό της ιλαράς), εκτεταμένο ερύθημα, νέκρωση, και πομφολυγώδης διάσπαση της επιδερμίδας και των βλεννογόνων μεμβρανών, με αποτέλεσμα την αποφολιδώση και πιθανή σήψη (Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- νευρικότητα
- αίσθημα δίψας
- μείωση σωματικού βάρους, αυξημένη όρεξη, ανεξέλεγκτη απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- ασυνήθιστα χαμηλοί αριθμοί αιμοσφαιρίων (λευκά ή ερυθρά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια)
- αλλαγές ή μείωση της ποσότητας των ούρων που οφείλεται σε φλεγμονή των νεφρών (διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος)
- λοιμώξεις της ουροδόχου κύστης
- ηπατική βλάβη
- αυξημένα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα (ένας δείκτης μυϊκής βλάβης)
- αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- κατάθλιψη
- διαταραχή ύπνου
- απώλεια της αίσθησης της γεύσης
- αίσθημα καύσου
- ίλιγγος
- κυκλοφορική ανεπάρκεια
- λοιμώξεις του πνεύμονα (πνευμονία)
- πληγές στο στόμα, φλεγμονή του στόματος
- γαστρεντερική διάτρηση
- σύνδρομο τροφικού πετάλου
- ρευματική πολυμυαλγία
- αίσθημα/αίσθηση ζέστης
- ξαφνική απώλεια όρασης λόγω απόφραξης μίας αρτηρίας στο μάτι

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Febuxostat Krka

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Febuxostat Krka

- Η δραστική ουσία είναι η φεβουξοστάτη.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, ένυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου και μαγνήσιο στεατικό στον πυρήνα του δισκίου και πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκης, σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172) – μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 120 mg και σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172) – μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg.
Βλ. παράγραφο 2 «Το Febuxostat Krka περιέχει λακτόζη και νάτριο».

Εμφάνιση του Febuxostat Krka και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Febuxostat Krka 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι χρώματος ανοικτού ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μια όψη. Διάσταση δισκίου: περίπου 16 mm × 8 mm. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

Το Febuxostat Krka 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι χρώματος καστανοκίτρινου, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου με εγκοπή και στις δύο όψεις. Διάσταση δισκίου: περίπου 19 mm × 8 mm. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

Το Febuxostat Krka διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 56 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

Παρασκευαστής

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>