VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ADENURIC 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af febúxóstati.

Hjálparefni með þekkta verkun:
Hver tafla inniheldur 76,50 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölgular til gular, filmuhúðaðar, hylkislaga töflur, merktar með „80“ á annarri hliðinni og deiliskoru á hinni hliðinni.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við langvinnum þvagsýrudreyra þegar úratútfellingar hafa átt sér stað (þ.m.t. þegar saga liggur fyrir um eða til staðar er þvagsýrugigtarhnútur (tophus) og/eða þvagsýrugigt).

ADENURIC er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af ADENURIC til inntöku er 80 mg einu sinni á dag, án tillits til matar. Ef þvagsýra í sermi er >6 mg/dl (357 µmól/l) eftir 2-4 vikur má taka til athugunar að nota ADENURIC 120 mg einu sinni á dag.

ADENURIC verkar nægilega hratt til þess að tilefni sé til að endurmæla þvagsýru í sermi eftir 2 vikur. Markmið meðferðar er að minnka þvagsýru í sermi og halda henni undir 6 mg/dl (357 µmól/l).

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarköstum í að minnsta kosti 6 mánuði (sjá kafla 4.4).

Eldra
Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Verkun og öryggi hafa ekki verið metin til hlítar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín, sjá kafla 5.2).
Engin aðlögun skammta er nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Verkun og öryggi febúxóstats hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C).
Ráðlögð skammtastærð fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi er 80 mg. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsalvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ADENURIC hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf
Til inntöku.
ADENURIC skal taka um munn og má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá einnig kafla 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar
Hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartadrep, heilaslag eða hvikula hjartaöng) þegar þróun lyfsins fór fram og í einni rannsókn eftir skráningu þess (CARES-rannsókninni) kom fram meiri fjöldi banvænna hjarta- og æðatilvika með febúxóstati samanborið við allópúrínól.
Í síðari rannsókn eftir skráningu lyfsins (FAST-rannsókninni) kom febúxóstat þó ekki verr út en allópúrínól með tilliti til tíðni bæði banvænna og ekki banvænna hjarta- og æðakerfistilvika.
Gæta skal varúðar við meðferð þessa hóps sjúklinga og fylgjast með þeim reglulega.
Nánari upplýsingar um hjarta- og æðaöryggi febúxóstats er að finna í kafla 4.8 og kafla 5.1.

Lyfjaofnæmi/ofnæmi
Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og bráðaofnæmisviðbrögðum/losti. Í flestum tilvikum komu þessi viðbrögð fram á fyrsta mánuði meðferðar með febúxóstati. Sumir, en ekki allir þessara sjúklinga, greindu frá skertri nýrnastarfsemi og/eða fyrri ofnæmisviðbrögðum við allópúrínóli. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum (DRESS) voru tengd hita og áhrifum á blóð, nýru og lifur í sumum tilvikum.
Fræða skal sjúklinga um einkenni ofnæmisviðbragða og hafa þarf nákvæmt eftirlit með þeim (sjá kafla 4.8). Hætta skal meðferð með febúxóstati strax ef alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni koma fram þar sem batahorfur eru betri ef meðferð er hætt snemma. Ef sjúklingur fær ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og bráðaofnæmi/lost, má aldrei hefja meðferð með febúxóstati hjá sjúklingnum að nýju.

Bráð þvagsýrugigtarköst
Ekki skal hefja meðferð með febúxóstati fyrr en brátt þvagsýrugigtarkast hefur hjaðnað að fullu. Þvagsýrugigtarköst geta komið fyrir á upphafsstigum meðferðar vegna breytinga á þéttni þvagsýru í sermi sem veldur því að úrat losnar úr vefjaútfellingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Við upphaf meðferðar með febúxóstati er mælt með fyrirbyggjandi meðferð við köstum í að minnsta kosti 6 mánuði með bólgueyðandi gigtarlyfi eða colchicíni (sjá kafla 4.2).
Þótt þvagsýrugigtarkast komi fram meðan á meðferð með febúxóstati stendur skal ekki hætta notkun þess. Meðhöndla skal þvagsýrugigtarkastið samhliða eftir því sem best hentar hverjum sjúklingi. Samfelld meðferð með febúxóstati dregur úr tíðni og alvarleika þvagsýrugigtarkasta.

Útfelling xantíns

Hjá sjúklingum með mjög aukna úratmyndun (t.d. illkynja sjúkdómar og meðferð þeirra, Lesch-Nyhan-heilkenni) gæti raunþéttni xantíns í mjög sjaldgæfum tilvikum aukist nægilega mikið til þess að fram geti komið útfellingar í þvagrásinni. Þar sem engin reynsla liggur fyrir um febúxóstat er ekki mælt með notkun þess fyrir þennan hóp.

Merkaptópúrín/azatióprín
Ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir sjúklinga sem samtímis eru meðhöndlaðir með merkaptópúríni/azatióprini vegna þess að hömlun xantínoxídasa af völdum febúxóstats getur valdið hækkaðri plasmaþéttni merkaptópúríns/azatióprins, sem gæti leitt til alvarlegra eiturverkana.
Þegar ekki er hægt að forðast þessa samsetningu er ráðlagt að lækka skammt merkaptópúríns/azatióprins niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.5 og 5.3).

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingunum og aðlaga svo skammtinn af merkaptópúríni/azatióprini á grundvelli mats á meðferðarsvörun og eiturverkana.

Líffæraþegar
Þar sem engin reynsla liggur fyrir hjá líffæraþegum er ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 5.1).

Teófýllín
Við samtímis gjöf á 80 mg af febúxóstati og 400 mg stökum skammti af teófýlliní komu ekki fram neinar lyfjahvarfamilliverkanir hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Nota má 80 mg af febúxóstati hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með teófýlliní án þess að hætta sé á að plasmaþéttni teófýllíns hækki. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstati.

Lifrartruflanir
Meðan á sameinuðum þriðja stigs klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávika í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstati (5,0%). Mælt er með lifrarprófi áður en meðferð með febúxóstati hefst og með reglulegu millibili upp frá því, samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 5.1).

Skjaldkirtill
Hækkuð þéttni skjaldvakakveikju (TSH>5,5 µa.e./ml) sáust hjá sjúklingum á langtímameðferð með febúxóstati (5,5%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum. Gæta þarf varúðar þegar febúxóstat er gefið sjúklingum með breytta skjaldkirtilsstarfsemi (sjá kafla 5.1).

Laktósi
Febúxóstat-töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatióprín
Þar sem febúxóstat verkar með því að hamla xantínoxídasa (XO) er ekki mælt með samtímis notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmaþéttni þessara lyfja og þannig valdið eiturverkunum á merg.
Við samhliða gjöf með febúxóstati ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatióprins niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3).
Nægjanleiki ráðlagðrar skammtaaðlögunar, sem byggðist á líkanagerð og hermigreiningu á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum, var staðfestur með niðurstöðum úr klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem fengu azatióprín 100 mg eitt sér og minnkaðan skammt af azatióprini (25 mg) samhliða febúxóstati (40 eða 120 mg).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjamilliverkunum febúxóstats við önnur frumudrepandi krabbameinslyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi þess að nota febúxóstat meðan á annarri frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð stendur.

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8
Febúxóstat reyndist veikur CYP2C8 hemill *in vitro*. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf 120 mg af febúxóstati einu sinni á dag samtímis stökum 4 mg skammti af rósíglítazóni til inntöku engin áhrif á lyfjahvörf rósíglítazóns og umbrotsefnis þess N-desmetýlrósíglítazóns, sem bendir til að febúxóstat sé ekki CYP2C8-hemill *in vivo*. Því er ekki búist við samhliða gjöf febúxóstats og rózíglítazóns eða annarra hvarfefna CYP2C8 kalli á aðlögun skammta þessara efna.

Teófýllín
Rannsókn á milliverkunum við febúxóstat hefur verið gerð hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta hvort XO-hömlun geti valdið hækkun á þéttni teófýllíns í blóði sem greint hefur verið frá við notkun annarra XO-hemla. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknarinnar hafði gjöf 80 mg af febúxóstati einu sinni á dag ásamt stökum 400 mg skammti af teófýlliní engin áhrif á lyfjahvörf eða öryggi teófyllíns. Því er ekki ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar þegar 80 mg af febúxóstati og teófýllín eru gefin samtímis. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstati.

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu
Umbrot febúxóstats eru háð úridínglúkúrónósýltransferasa (UGT)-ensímum.
Lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf og próbenecíð, gætu fræðilega séð haft áhrif á brotthvarf febúxóstats. Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samtímis gjöf febúxóstats og naproxens 250 mg tvisvar á dag í för með sér aukna útsetningu fyrir febúxóstati (C_{max} 28%, AUC 41% og $t_{1/2}$ 26%). Í klínískum rannsóknum varð ekki vart klínískt marktækrar aukningar á aukaverkunum við notkun naproxens eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja/Cox-2-hemla.

Gefa má febúxóstat samhliða naproxeni án þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammtinn af febúxóstati eða naproxeni.

Lyf sem örva glúkúróníðsamtengingu
Lyf sem hafa öflug örvandi áhrif á UGT-ensím gætu hugsanlega leitt til aukinna umbrota og minnkaðrar verkunar febúxóstats. Því er mælt með að fylgjast með þvagsýru í sermi 1-2 vikum eftir að hafin er meðferð með lyfi sem hefur öflug örvandi áhrif á glúkúróníðsamtengingu. Sé meðferð með slíkum örva hætt gæti það á hinn bóginn leitt til hækkaðrar þéttni febúxóstats í plasma.

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín
Gefa má febúxóstat samhliða colchicíni eða indómetacíni án þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammtinn af febúxóstati eða virka efninu sem gefið er samhliða.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun febúxóstats þegar það er gefið með hýdróklórtíazíði.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun warfaríns þegar það er gefið með febúxóstati. Gjöf febúxóstats (80 mg eða 120 mg einu sinni á dag) ásamt warfaríni hafði engin áhrif á lyfjahvörf warfaríns hjá heilbrigðum einstaklingum. INR og virkni storkuþáttar VII urðu ekki heldur fyrir áhrifum af samhliða gjöf febúxóstats.

Desípramín/CYP2D6-hvarfefni.
Febúxóstat hefur reynst vera vægur hemill CYP2D6 *in vitro*. Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum ollu 120 mg af ADENURIC einu sinni á dag 22% meðalhækkun á AUC fyrir desípramín, CYP2D6-hvarfefni, sem bendir til þess að febúxóstat hafi hugsanleg væg hemlandi áhrif á CYP2D6-ensím *in vivo*. Samkvæmt því er ekki búist við að samhliða gjöf febúxóstats og annarra CYP2D6-hvarfefna krefjist aðlögunar á skömmtum þessara efna.

Sýrubindandi lyf

Þegar sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíumhýdroxíð og álhýdroxíð eru tekin inn samtímis febúxóstati hefur það reynst tefja frásog febúxóstats (um u.þ.b. 1 klst.) og minnka C_{max} um 32%, en ekki hefur orðið vart marktækrar breytingar á AUC. Því má taka febúxóstat án tillits til notkunar á sýrubindandi lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Upplýsingar frá mjög takmörkuðum fjölda þungana þar sem lyfið hefur verið notað hafa ekki bent til neinna aukaverkana febúxóstats á meðgönguna eða fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs eða fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Febúxóstat á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf
Ekki er vitað hvort febúxóstat skilst út í mjólk kvenna. Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós útskilnað þessa virka efnis í spenamjólk og skertan þroska unga á spena. Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir ungbarn á brjósti. Febúxóstat á ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi
Rannsóknir á æxlun, með skömmtum allt að 48 mg/kg/dag, hjá dýrum hafa ekki sýnt neinar skammtaháðar aukaverkanir á frjósemi (sjá kafla 5.3). Áhrif ADENURIC á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá svefnhöfga, sundli, brengluðu húðskyni og þokusýn við notkun febúxóstats. Sjúklingar skulu gæta varúðar áður en þeir aka, nota vélar eða taka þátt í hættulegum athöfnum þar til þeir eru nokkuð vissir um að ADENURIC hafi ekki slæm áhrif á verkhæfni.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir
Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg), öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis (FAST-rannsókn: 3001 einstaklingur sem fékk a.m.k. meðferð með skammti frá 80 mg til 120 mg) og eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, sundl, mæði, útbrot, kláði, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, bjúgur og þreyta. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstati, sem sum tengdust altækum einkennum, og mjög sjaldgæf tilvik skyndilegs hjartadauða hafa átt sér stað eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir
Algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100) og mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) aukaverkanir sem komið hafa fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með febúxóstati eru taldar upp hér á eftir.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum 3. stigs langtíma-framhaldsrannsóknum, öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis og sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað

Blóð og eitlar	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningaleysi*, blóðleysi[#]
Ónæmiskerfi	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðaofnæmi[*], lyfjaofnæmi[*]
Innkirtlar	<u>Sjaldgæfar</u> Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, vanstarfsemi í skjaldkirtli[#]

Augu	Sjaldgæfar Þokusýn Mjög sjaldgæfar Sjónhimnuslagæðarlokun (retinal artery occlusion)#
Efnaskipti og næring	Algengar*** Þvagsýrugigtarköst Sjaldgæfar Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning Mjög sjaldgæfar Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar Minnkuð kynhvöt, svefnleysi Mjög sjaldgæfar Taugaveiklun, depurð#, svefntruflanir#
Taugakerfi	Algengar Höfuðverkur, sundl Sjaldgæfar Náladofi, helftarslekja, svefnhöfgi, svefnhöfgi#, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn Mjög sjaldgæfar Bragðleysi#, sviðatilfinning#
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar Eyrnasuð Mjög sjaldgæfar Svimi#
Hjarta	Sjaldgæfar Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit, hjartsláttartruflanir# Mjög sjaldgæfar Skyndilegur hjartadauði*
Æðar	Sjaldgæfar Háþrýstingur, roði, hitakóf Mjög sjaldgæfar Blóðrásarbilun#
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar Mæði Sjaldgæfar Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegar, sýking í neðri hluta öndunarvegar#, hósti, nefrennsli# Mjög sjaldgæfar Lungnabólga#
Meltingarfæri	Algengar Niðurgangur**, ógleði Sjaldgæfar: Kviðverkir, verkir ofarlega í kvið#, þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum, sár í munni, bólgnar varir#, brisbólga Mjög sjaldgæfar Rof í meltingarfærum#, munnbólga#
Lifur og gall	Algengar Óeðlileg lifrarstarfsemi** Sjaldgæfar Gallsteinaveiki Mjög sjaldgæfar Lifrarbólga, gula*, lifrarskemmdir*, gallblöðrubólga#
Húð og undirhúð	Algengar

	Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar), kláði Sjaldgæfar Húðbólga, ofsakláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot, ofsviti, hárlos, exem[#], roðaþot, nætursviti[#], psóríasis[#], kláðaútbrot[#] Mjög sjaldgæfar Húðþekjudrepslos*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofsabjúgur*, lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd útbrot (alvarleg)[*], útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum[#] Sjaldgæfar Liðbólga, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga, þrútnun í liðum[#], bakverkur[#], stirðleiki í stoðkerfi[#], stirðleiki í liðum Mjög sjaldgæfar Rákvöðvalýsa*, snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome)[#], fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica)[#]
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvagi, tíð þvaglát, prótein í þvagi, bráð þvaglátaþörf, þvagfærasýking[#] Mjög sjaldgæfar Píplumillivefsbólga nýra
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Bjúgur, þreyta Sjaldgæfar Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur[#], lasleiki[#] Mjög sjaldgæfar Þorsti, hitatilfinning[#]
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þríglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði, hækkun INR[#] Mjög sjaldgæfar Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínkínasa í blóði*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	Sjaldgæfar Mar[#]

[*] Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir að lyfið kom á markað

[**] Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarprófum í sameinuðum 3. stigs rannsóknum eru algengari hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með colchicíni.

[***] Sjá tíðni þvagsýrugigtarkasta í einstökum, slembuðum 3. stigs samanburðarrannsóknum í kafla 5.1.

[#] Aukaverkanir sem komið hafa fyrir í öryggisrannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftir að lyfið kom á markað hafa mjög sjaldan komið fram alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstati, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og bráðaofnæmisviðbrögð/lost. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos einkennast af ágengum húðútbrotum ásamt blöðrum eða sárum í

slímhúð og ertingu í augum. Ofnæmisviðbrögð við febúxóstati geta tengst eftirfarandi einkennum: viðbrögðum í húð sem einkennast af ífarandi dröfnuörðuúbrotum (maculopapular), útbreiddum útbrotum eða útbrotum ásamt skinnflögnun, en einnig meinsemdum í húð, bjúgi í andliti, hita, frávikum í blóði svo sem blóðflagnafæð og rauðkyrningafjöld og þátttöku eins eða fleiri líffæra (lifrar og nýrna þ.m.t. píplumillivefsbólga nýra (tubulointerstitial nephritis)) (sjá kafla 4.4).

Einnig var algengt að þvagsýrugigtarköst kæmu fram skömmu eftir að meðferð var hafin og á fyrstu mánuðunum. Síðan lækkaði tíðni þvagsýrugigtarkasta með tímanum. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarköstum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Veita ber sjúklingum sem orðið hafa fyrir ofskömmtun einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf, lyf sem hemja þvagsýrumyndun, ATC flokkur: M04AA03

Verkunarháttur

Þvagsýra er lokaafurð púrínumbrota hjá mönnum og myndast úr keðjunni hýpóxantín □ xantín □ þvagsýra. Bæði skrefin í framannefndum umbreytingum eru hvötuð af xantínoxídasa (XO). Febúxóstat er 2-arýltíazólafleiða sem nær þeim meðferðaráhrifum sínum að minnka þvagsýru í sermi með sértækri XO-hömlun. Febúxóstat er öflugur, púrínlaus, sértækur XO-hemill (NP-SIXO) með Ki hömlunargildi *in vitro* undir einu nanómóli. Febúxóstat hefur reynst vera öflugur hemill bæði gegn oxuðum og afoxuðum formum XO. Við meðferðarþéttni heftir febúxóstat ekki önnur ensím sem þátt eiga í púrín- eða pýrímídínumbrotum, þ.e. gúanín-deamínasa, hýpóxantín-gúanín-fosfóríbósýltransferasa, orótat-fosfóríbósýltransferasa, orótidín-einfosfat-dekarboxýlasa eða púrín-núkleósíð-fosfórýlasa.

Klínísk verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun ADENURIC í þremur 3. stigs meginrannsóknum (meginrannsóknunum tveimur APEX og FACT og CONFIRMS viðbótarrannsókninni sem lýst er hér á eftir) sem gerðar voru á 4.101 sjúklingi með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt. Í hvorri 3. stigs meginrannsókn fyrir sig reyndist ADENURIC öflugra í að lækka þéttni þvagsýru í sermi og viðhalda henni en samanburðarefnið allópúrínól. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun í APEX og FACT rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með þéttni þvagsýru í sermi <6,0 mg/dl (357 µmól/l) við síðustu 3 mánaðarlegar mælingar. Í 3. stigs viðbótarrannsókninni, CONFIRMS sem niðurstöður lágu fyrir úr eftir að markaðsleyfi fyrir ADENURIC var fyrst gefið út, var meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6,0 mg/dl í lokaheimsókninni. Engir líffæraþegar hafa verið teknir með í þessum rannsóknum (sjá kafla 4.2).

APEX-rannsókn: Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrínól og lyfleysu. Eitt þúsund sjötíu og tveimur (1072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=267), ADENURIC 120 mg einu sinni á dag

(n=269), ADENURIC 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrínól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi ≤1,5 mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstati (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

APEX-rannsóknin leiddi í ljós að bæði meðferðararmurinn sem fékk ADENURIC 80 mg einu sinni á dag og sá sem fékk ADENURIC 120 mg einu sinni í dag höfðu tölfræðilega marktæka yfirburði samanborið við meðferðararmana sem fengu hefðbundna 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) skammta af allópúrínóli að því er varðar minnkun á þvagsýru í sermi undir 6 mg/dl (357 µmól/l) (sjá töflu 2 og mynd 1).

FACT-rannsókn: Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 52 vikna rannsókn á febúxóstati með samanburði við allópúrínól. Sjö hundruð og sextíu (760) sjúklingum var slembiraðað til að fá: ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=256), ADENURIC 120 mg einu sinni á dag (n=251), eða allópúrínól 300 mg einu sinni á dag (n=253).

FACT-rannsóknin leiddi í ljós að bæði meðferðararmurinn sem fékk ADENURIC 80 mg og sá sem fékk ADENURIC 120 mg einu sinni á dag höfðu tölfræðilega marktæka yfirburði samanborið við arminn sem fékk hefðbundinn 300 mg skammt af allópúrínóli að því er varðar að minnka þvagsýru í sermi og halda henni undir 6 mg/dl (357 µmól/l).

Í töflu 2 eru teknar saman niðurstöður sem varða meginendapunktinn er notaður var sem mælikvarði á verkun:

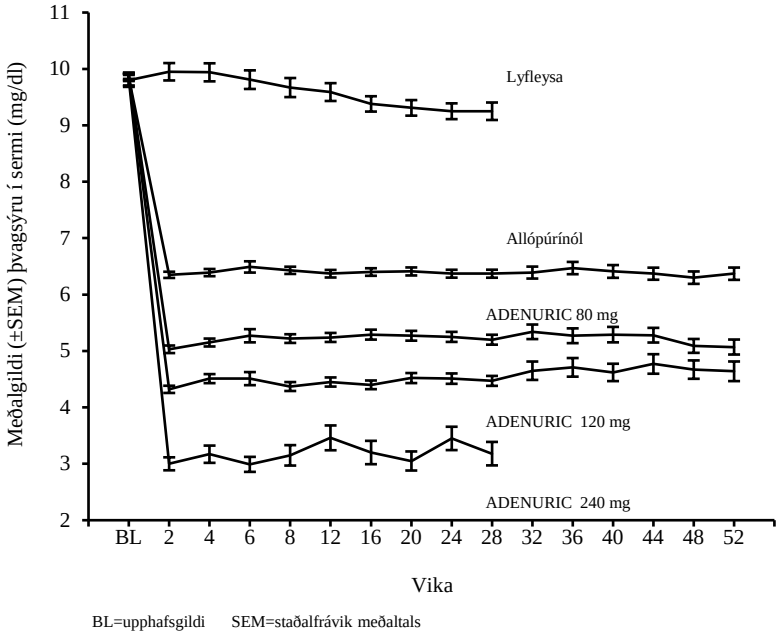
Tafla 2
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6,0 mg/dl (357 µmól/l)
Síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

Rannsókn	ADENURIC 80 mg 1x á dag	ADENURIC 120 mg 1x á dag	Allópúrínól 300 /100 mg 1x á dag[1]
APEX (28 vikur)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

[1] niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annaðhvort 100 mg einu sinni (1x) á dag (n=10: sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og □2,0 mg/dl) eða 300 mg einu sinni (1x) á dag (n=509) voru sameinaðar fyrir greiningu.
* p <0,001 á móti allópúrínóli, # p <0,001 á móti 80 mg

ADENURIC lækkaði þvagsýrugildi í sermi fljótt og viðvarandi. Lækkunar á þéttni þvagsýru í sermi í <6,0 mg/dl (357 µmól/l) varð vart í heimsókninni á 2. viku og hún hélst meðan á meðferð stóð. Meðalgildi þvagsýru í sermi hjá meðferðarhópunum hverjum um sig úr 3. stigs meginrannsóknunum tveimur eru birt á mynd 1.

Mynd 1: Meðalgildi þvagsýru í sermi úr sameinuðum 3. stigs meginrannsóknum



Ath.: 509 sjúklingar fengu 300 mg allópúrínól einu sinni á dag; 10 sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl fengu 100 mg skammt einu sinni á dag (10 sjúklingar af 268 í APEX-rannsókninni).
240 mg febúxóstat voru notuð til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

CONFIRMS rannsókn: CONFIRMS rannsóknin var slembuð 3. stigs, 26 vikna samanburðarrannsókn, til að meta öryggi og verkun febúxóstats 40 mg og 80 mg, samanborið við allópúrínól 300 mg eða 200 mg, hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og þvagsýrudreyra. Tvö þúsund tvö hundruð sextíu og níu (2.269) sjúklingum var slembiraðað: ADENURIC 40 mg einu sinni á dag (n=757), ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=756) eða allópúrínól 300/200 mg einu sinni á dag (n=756). A.m.k. 65% sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.
Hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6,0 mg/dl (357 míkrómól/l) í lokaheimsókninni var 45% fyrir 40 mg af febúxóstati, 67% fyrir 80 mg af febúxóstati og 42% fyrir allópúrínól 300/200 mg.

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi
Í APEX-rannsókninni var verkun metin hjá 40 sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (þ.e. upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem var slembiraðað til að fá allópúrínól var skammturinn að hámarki 100 mg einu sinni á dag. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun náðist hjá 44% (80 mg einu sinni á dag), 45% (120 mg einu sinni á dag) og 60% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga sem fengu ADENURIC samanborið við 0% í hópunum sem fengu 100 mg allópúrínól einu sinni á dag og lyfleysu.

Enginn klínískt marktækur munur var á prósentulækkun á þvagsýruþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum óháð nýrnastarfsemi þeirra (58% hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi og 55% hjá hópnum sem var með alvarlega truflun á nýrnastarfsemi).

Greining á sjúklingum með þvagsýrugigt og skerta nýrnastarfsemi var skilgreind á framvirkan hátt í CONFIRMS rannsókninni og sýndi að febúxóstat var marktækt virkara við að lækka þéttni úrats í sermi í <6 mg/dl samanborið við allópúrínól 300 mg/200 mg hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (65% sjúklinga í rannsókninni).

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með þvagsýru í sermi ≥ 10 mg/dl
Hjá u.þ.b. 40% sjúklinga (samanlagt í APEX og FACT) var upphafsgildi þvagsýru í sermi ≥10 mg/dl. Hjá þessum undirhópi náði ADENURIC meginendapunktinum sem notaður var sem mælikvarði á verkun (þvagsýra í sermi < 6,0 mg/dl í síðustu 3 heimsóknum) hjá 41% (80 mg einu sinni á dag), 48% (120 mg einu sinni á dag) og 66% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga samanborið við 9% hjá hópnum sem fékk 300 mg/100 mg allópúrínól einu sinni á dag og 0% hjá lyfleysuhópnum.

Í CONFIRMS rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði meginendapunkti verkunar (þvagsýra í sermi < 6,0 mg/dl í lokaheimsókninni) hjá sjúklingum með þéttni úrats í sermi í upphafi ≥ 10 mg/dl sem fengu meðferð með febúxóstati 40 mg einu sinni á dag 27% (66/249), með febúxóstati 80 mg einu sinni á dag 49% (125/254) og með allópúrínóli 300 mg/200 mg einu sinni á dag 31% (72/230).

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti
APEX rannsókn: Á 8-vikna tímabilinu með fyrirbyggjandi meðferð, þurfti hærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk meðferð með febúxóstati 120 mg (36%) meðferð við þvagsýrugigtarkasti samanborið við febúxóstat 80 mg (28%), allópúrínól 300 mg (23%) og lyfleysu (20%). Köstum fjölgaði eftir tímabilið með fyrirbyggjandi meðferð og fækkaði smám saman með tímanum. Á milli 46% og 55% einstaklinga fengu meðferð við þvagsýrugigtarköstum frá viku 8 og viku 28. Þvagsýrugigtarköst á síðustu 4 vikum rannsóknarinnar (vikum 24-28) komu fram hjá 15% (febúxóstat 80, 120 mg), 14% (allópúrínól 300 mg) og 20% (lyfleysa) sjúklinga.

FACT rannsókn: Á 8-vikna tímabilinu með fyrirbyggjandi meðferð, þurfti hærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk meðferð með febúxóstati 120 mg (36%) meðferð við þvagsýrugigtarkasti samanborið við bæði hópinn sem fékk febúxóstat 80 mg (22%) og þann sem fékk allópúrínól 300 mg (21%). Köstum fjölgaði eftir 8 vikna tímabilið með fyrirbyggjandi meðferð og fækkaði smám saman með tímanum (64% og 70% einstaklinga fengu meðferð við þvagsýrugigtarköstum frá viku 8-52). Þvagsýrugigtarköst á síðustu 4 vikum rannsóknarinnar (vikum 49-52) komu fram hjá 6-8% (febúxóstat 80, 120 mg) og 11% (allópúrínól 300 mg) einstaklinga.

Hlutfall einstaklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti (APEX- og FACT-rannsóknir) var tölulega lægra hjá hópunum þar sem náðist að lækka meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsókn var hafin <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eða <4,0 mg/dl samanborið við hópinn þar sem meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsóknin var hafin var ≥6,0 mg/dl síðustu 32 vikur meðferðartímabilsins (tímabil frá 20. viku-24. viku til 49. viku-52. viku).

Meðan á CONFIRMS rannsókninni stóð var hlutfall sjúklinga sem þörfnuðust meðferðar gegn þvagsýrugigtarköstum (frá degi 1 og út 6. mánuð) 31% fyrir hópinn sem fékk febúxóstat 80 mg og 25% fyrir hópinn sem fékk allópúrínól. Engin munur á hlutfalli sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarköstum kom fram á milli hópanna sem fengu 80 mg og 40 mg af febúxóstati.

Opnar langtímaframhaldsrannsóknir
EXCEL rannsókn (C02-021): Excel rannsóknin var þriggja ára 3. stigs, opin, fjölsetra, slembuð framhaldsrannsókn á öryggi með samanburði við allópúrínól, hjá sjúklingum sem lokið höfðu 3. stigs meginrannsóknunum (APEX eða FACT). Alls voru 1.086 sjúklingar skráðir: ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=649), Adenuric 120 mg einu sinni á dag (n=292) og allópúrínól 300/100 mg einu sinni á dag (n=145). Um 69% sjúklinga þörfnuðust engra breytinga á meðferð til að ná endanlegri stöðugri meðferð. Sjúklingar sem mældust með þéttni þvagsýru í sermi > 6,0 mg/dl í þrjú skipti í röð voru látnir hætta þátttöku.
Þéttni úrats í sermi hélst með tímanum (þ.e. hjá 91% sjúklinga sem í upphafi fegnu meðferð með 80 mg af febúxóstati var þéttni þvagsýru í sermi < 6 mg/dl í mánuði 36 og hjá 93% þeirra sem fengu 120 mg af febúxóstati).

Upplýsingar sem söfnuðust á þremur árum sýndu að tíðni þvagsýrugigtarkasta lækkaði þannig að innan við 4% sjúklinga þurftu meðferð við kasti (þ.e. yfir 96% sjúklinga þurftu ekki meðferð við kasti) í 16.-24. mánuði og 30.-36. mánuði.

Hjá 46% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 80 mg af febúxóstati einu sinni á dag og 38% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 120 mg af febúxóstati einu sinni á dag voru þvagsýrugigtarhnútar sem greindust með þreifingu (primary palpable tophus) í upphafi gengnir til baka í lokaheimsókn.

FOCUS rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára 2. stigs, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna tvíblindu febúxóstat rannsókninni TMX-00-004. 116 sjúklingar voru skráðir og fengu í upphafi 80 mg af febúxóstati einu sinni á dag. 62% sjúklinga þurftu ekki skammtaaðlögun til að viðhalda þéttni þvagsýru í sermi <6 mg/dl og 38% sjúklinga þurftu skammtaaðlögun til að ná endanlegum stöðugum skammti.

Hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6 mg/dl (357 míkrómól/l) í lokaheimsókninni var yfir 80% (81-100%) við hvern skammt af febúxóstati.

Meðan á 3. stigs klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávika í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstati (5,0%). Tíðnin var svipuð og greint hefur verið frá við notkun allópúrínóls (4,2%) (sjá kafla 4.4). Hækkuð þéttni skjaldvakakveikju (TSH>5,5 µa.e./ml) sást hjá sjúklingum á langtímameðferð með febúxóstati (5,5%) og sjúklingum á allópúrínóli (5,8%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Langtímarannsóknir eftir markaðssetningu
CARES rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari með samanburði á áhrifum febúxóstats og allópúrínóls á hjarta- og æðakerfi hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm, þ.m.t. hjartadrep, sjúkrahúsinnlögn vegna hvikullar hjartaöngvar, kransæðahjáveituaðgerðar eða endurræðunar heilaæða, heilaslag, sjúkrahúsinnlögn vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar, útlægan æðasjúkdóm eða sykursýki með vísbendingum um smá- eða stóræðasjúkdóm. Til að ná fram gildi þvagsýru í sermi (sUA) lægra en 6 mg/dl var skammtur febúxóstats aukinn smám saman úr 40 mg í allt að 80 mg (óháð nýrnastarfsemi) og skammtur allópúrínóls aukinn í 100 mg skrefum úr 300 í 600 mg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og væga skerðingu á nýrnastarfsemi og úr 200 í 400 mg hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.
Aðalendapunktur CARES rannsóknarinnar var tíminn fram að fyrsta alvarlega tilviki sem tengdist hjarta- og æðakerfi (MACE), og var samsett úr hjartadrepi sem ekki var banvænt, heilaslagi sem ekki var banvænt, dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms og hvikulli hjartaöng sem krafðist bráðrar kransæðahjáveituaðgerðar.
Endapunktarnir (aðal- og auka-) voru greindir samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (ITT analysis), og samanstóðu af öllum þátttakendum sem var slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi.
Í heild hættu 56,6% sjúklinga í rannsóknarmeðferðinni fyrir tímann og 45% sjúklinga mættu ekki í allar rannsóknarkomur.
Í heild var fylgst með 6.190 sjúklingum í að miðgildi 32 mánuði og var miðgildi meðferðarlengdar 728 dagar hjá sjúklingum í febúxóstat-hópnum (n 3098) og 719 í allópúrínól-hópnum (n 3092).
Tíðni MACE-aðalendapunktsins var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-meðferðarhópunum (10,8% samanborið við 10,4% sjúklinga, í sömu röð; áhættuhlutfall [HR] 1,03; tvíhliða endurtekið öryggisbil [CI] 0,89-1,21).
Í greiningu á einstökum þáttum MACE var tíðni dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma hærri með febúxóstati en allópúrínóli (4,3% samanborið við 3,2% sjúklinga; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Tíðni annarra MACE-tilvika var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-hópunum, þ.e. hjartadrep sem ekki var banvænt (3,6% samanborið við 3,8% sjúklinga; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), heilaslag sem ekki var banvænt (2,3% samanborið við 2,3% sjúklinga; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) og bráð kransæðahjáveituaðgerð vegna hvikullar hjartaöngvar (1,6% samanborið við 1,8% sjúklinga; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Tíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem er var einnig hærri með febúxóstati en allópúrínóli (7,8% samanborið við 6,4% sjúklinga; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), sem var aðallega vegna hærri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í þeim hópi (sjá kafla 4.4).

Tíðni ákvarðana um sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, sjúkrahúsinnlögn vegna takttruflana í hjarta sem tengdust ekki blóðþurrð, segareks í bláæðum og sjúkrahúsinnlögn vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar var sambærileg fyrir febúxóstat og allópúrínól.

FAST-rannsóknin var framskyggn, slembuð, opin rannsókn með blindu mati á endapunktum þar sem samanburður var gerður á öryggissniði hjarta og æða með febúxóstati samanborið við allópúrínól hjá sjúklingum með langvinnan þvagsýrudreyra (þar sem úratútfellingar höfðu þegar átt sér stað) og með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (þ.e. hjá sjúklingum 60 ára eða eldri og með a.m.k. einn annan áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum). Sjúklingar sem uppfylltu þessi skilyrði fengu allópúrínól-meðferð á undan slembiröðun og voru skammtarnir aðlagaðir eftir þörfum samkvæmt klínísku mati, ráðleggingum EULAR (European alliance of associations for rheumatology) og samþykktri skömmtun. Í lok innleiðingarfasa allópúrínóls var sjúklingum með gildi þvagsýru í sermi (sUA) <0,36 mmól/l (<6 mg/dl) eða sem fengu hámarksskammt sem þolist eða leyfðan hámarksskammt af allópúrínóli slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annað hvort febúxóstat- eða allópúrínól-meðferð. Aðalendapunktur FAST-rannsóknarinnar var tíminn fram að því að eitthvert tilvik kom fyrir í fyrsta sinn af þeim tilvikum sem falla undir APTC (Antiplatelet Trialists' Collaborative) samsettan endapunkt, sem var samsettur af: i) sjúkrahúsinnlögn vegna hjartadreps sem ekki var banvænt/lífmerkisjákvæðs (biomarker positive) bráðs kransæðaheilkennis; ii) heilaslagi sem ekki var banvænt; iii) dauðsfalli vegna hjarta- og æðatilviks. Aðalgreiningin byggði á þeirri nálgun að takmarkast við þátttakendur sem uppfylltu kröfur rannsóknaráætlunarinnar (on-treatment (OT) approach).
Alls var 6.128 sjúklingum slembiraðað, 3063 til að fá febúxóstat og 3065 til að fá allópúrínól.
Í fyrstu OT-greiningunni reyndist febúxóstat ekki síðra (non-inferior) en allópúrínól hvað varðar tíðni aðalendapunkts, sem kom fyrir hjá 172 sjúklingum (1,72/100 sjúklingaár) á febúxóstati samanborið við 241 sjúkling (2,05/100 sjúklingaár) á allópúrínóli, og var aðlagað hættuhlutfall (HR) 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), p<0,001. OT greining fyrir aðalendapunktinn í undirhópi sjúklinga með sögu um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni sýndi engan marktækan mun milli meðferðarhópa: tilfelli komu fram hjá 65 (9,5%) sjúklingum í febúxóstat-hópnum og 83 (11,8%) sjúklingum í allópúrínól-hópnum; aðlagað hættuhlutfall (HR) var 1,02 (95% CI: 0,74;1,42); p=0,202.
Meðferð með febúxóstati var ekki tengd fjölgun dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af hvaða orsök sem er, hvorki í heild né hjá undirhópi sjúklinga með sögu í upphafi meðferðar um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni. Í heild voru færri dauðsföll í febúxóstat-hópnum (62 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 108 dauðsföll af hvaða orsök sem er) en í allópúrínól-hópnum (82 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 174 dauðsföll af hvaða orsök sem er).
Gildi þvagsýru lækkuðu meira í febúxóstat-meðferð en allópúrínól-meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst hámarksþéttni í plasma (C_{max}) og flatarmál undir plasmaþéttni-tímaferli (AUC) fyrir febúxóstat á skammtaháðan hátt bæði eftir staka og endurtekna skammta sem námu 10 mg til 120 mg. Þegar notaðir voru skammtar af febúxóstati á bilinu 120 mg til 300 mg varð vart meiri en skammtaháðrar aukningar á AUC. Engin merkjanleg uppsöfnun verður þegar 10 mg til 240 mg skammtar eru gefnir á 24 klst. fresti. Sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir febúxóstat er að meðaltali u.þ.b. 5 til 8 klst.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum/lyfhrifum var gerð hjá 211 sjúklingum með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt sem meðhöndlaðir voru með 40-240 mg af ADENURIC einu sinni á dag. Almennt samsvöruðu lyfjahvarfabreytur febúxóstats sem lagt var mat á í þessum greiningum breytum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til þess að mat á lyfjahvörfum/lyfhrifum heilbrigðra einstaklinga sé marktækt fyrir sjúklingahópinn með þvagsýrugigt.

Frásog
Febúxóstat frásogast hratt (t_{max} = 1,0-1,5 klst.) og vel (að minnsta kosti 84%). Eftir staka eða endurtekna 80 mg og 120 mg skammta sem teknir eru inn einu sinni á dag er C_{max} annars vegar u.þ.b. 2,8-3,2 µg/ml og hins vegar 5,0-5,3 µg/ml. Nýting febúxóstats í töfluformi hefur ekki verið rannsökuð.

Eftir endurtekna 80 mg skammta sem teknir eru inn einu sinni á dag eða stakan 120 mg skammt, samhliða fituríkri máltíð, var annars vegar 49% og hins vegar 38% minnkun á C_{max} og annars vegar 18% og hins vegar 16% minnkun á AUC.
Hins vegar varð ekki vart klínískt marktækrar breytingar á prósentuminnkun á þvagsýruþéttni í sermi þar sem prófað var fyrir henni (80 mg endurteknir skammtar). ADENURIC má því taka án tillits til matar.

Dreifing
Sýnilegt dreifingarrúmmál febúxóstats við jafnvægi (V_{ss}/F) er á bilinu 29 til 75 l eftir inntöku 10-300 mg skammta. Próteinbinding febúxóstats í plasma er u.þ.b. 99,2% (aðallega við albúmín) og hún er stöðug á því péttnibili sem fæst með 80 og 120 mg skömmtum. Próteinbinding virkra umbrotsefna í plasma er á bilinu 82% til 91%.

Umbrot
Febúxóstat umbrotnar í afar miklum mæli með samtengingu í úridín-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UDPGT) ensímkerfinu og með oxun í cýtókróm P450 (CYP) kerfinu. Fjögur lyfjafræðilega virk hýdroxýl-umbrotsefni hafa verið auðkennd og þar af hafa þrjú komið fram í plasma hjá mönnum. Rannsóknir með frymisögnum úr mannalifur *in vitro* leiddu í ljós að þessi oxuðu umbrotsefni mynduðust aðallega fyrir tilstilli CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eða CYP2C9 og febúxóstat-glúkúróníð myndaðist aðallega fyrir tilstilli UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Brotthvarf
Brotthvarf febúxóstats fer bæði fram um lifur og nýru. Eftir að tekinn var inn 80 mg skammtur af ^{14}C-merktu febúxóstati endurheimtust u.þ.b. 49% af skammtinum í þvagi sem óbreytt febúxóstat (3%), asýl-glúkúróníð virka efnisins (30%), þekkt oxuð umbrotsefni þess og samtengingar þeirra (13%) og önnur óþekkt umbrotsefni (3%). Til viðbótar við útskilnað í þvagi endurheimtust u.þ.b. 45% af skammtinum í hægðum sem óbreytt febúxóstat (12%), asýl-glúkúroníð virka efnisins (1%), þekkt oxuð umbrotsefni þess og samtengingar þeirra (25%) og önnur óþekkt umbrotsefni (7%).

Skert nýrnastarfsemi
Eftir endurtekna 80 mg skammta af ADENURIC hjá sjúklingum með væga, miðlungsalvarlega eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi breyttist C_{max} fyrir febúxóstat ekki miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Heildargildi AUC fyrir febúxóstat jókst að meðaltali u.þ.b. 1,8 falt frá 7,5 µg·klst/ml hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi upp í 13,2 µg·klst/ml hjá hópnum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Allt að tvöföld aukning varð á C_{max} og fjórföld aukning á AUC fyrir virk umbrotsefni. Hins vegar er engin aðlögun skammta nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Eftir endurtekna 80 mg skammta af ADENURIC hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsalvarlega (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrarstarfsemi breyttust C_{max} og AUC fyrir febúxóstat og umbrotsefna þess ekki marktækt samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Aldur
Engra marktækra breytinga varð vart á AUC fyrir febúxóstat eða umbrotsefni þess eftir inntöku endurtekinna skammta af ADENURIC hjá öldruðum samanborið við heilbrigða yngri einstaklinga.
Kyn
Eftir inntöku endurtekinna skammta af ADENURIC var C_{max} 24% hærra og AUC 12% hærra hjá konum en körlum. Þegar leiðrétt hafði verið fyrir þyngd voru C_{max} og AUC hins vegar svipuð hjá báðum kynjum. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Áhrif í forklíniskum rannsóknum sáust yfirleitt við skammta sem voru miklu stærri en hámarksskammtar fyrir menn.

Lyfjahvarfafræðileg líkanagerð og hermigreining á gögnum um rottur benda til þess að minnka ætti skammt merkaptópúríns/azatíópríns þegar það er gefið samhliða febúxóstati niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi
Hjá karlrottum fannst tölfræðilega marktæk aukning á æxlum í þvagblöðru (þvagþekjutotuvörtur (transitional cell papilloma) og krabbamein) einungis í tengslum við xantínsteina hjá hópnum sem fékk mjög stóran skammt, þ.e. þegar útsetning var u.þ.b. 11 sinnum meiri en hjá mönnum. Engrar marktækrar aukningar varð vart á öðrum æxlisgerðum, hvorki hjá karl- eða kvenmúsum né rottum. Talið er að þessar niðurstöður megi rekja til púrínumbrota og þvagsamsetningar sem er sérstök fyrir þessar dýrategundir og skipti því engu hvað klíníska notkun varðar.

Hefðbundin prófaröð til að meta eiturverkanir á erfðaefni leiddi ekki í ljós neinar slíkar verkanir febúxóstats sem máli skipta í líffræðilegu tilliti.

Skammtar af febúxóstati allt upp í 48 mg/kg/dag til inntöku reyndust ekki hafa áhrif á frjósemi og æxlunarhæfni hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Engin merki voru um skerta frjósemi, vansköpunarvaldandi áhrif eða fósturskaða af völdum febúxóstats. Eiturverkana á móður ásamt lækkunar á fráfærslustuðli (lifun frá 4. til 21. dags) og minnkaðs þroska afkvæma varð vart hjá rottum við mjög stóra skammta, þegar útsetning var u.þ.b. 4,3 sinnum meiri en hjá mönnum. Rannsóknir á vansköpunum, sem gerðar voru á þunguðum rottum við u.þ.b. 4,3 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum og þunguðum kanínum við u.þ.b. 13 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum, leiddu ekki í ljós nein vansköpunarvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Hýdroxýprópýlsellulósi
Natríumkroskarmellósi
Vötnuð kísilkvoða

Töfluhúð
Opadry II, gult, 85F42129 sem inniheldur:
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól 3350
Talkúm
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gagnsæ (aclar/PVC/ál eða PVC/PE/PVDC/ál) þynnupakkning með 14 töflum.

ADENURIC 80 mg fæst í pakkningastærðum með 14, 28, 42, 56, 84 og 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/447/001
EU/1/08/447/002
EU/1/08/447/005
EU/1/08/447/006
EU/1/08/447/007
EU/1/08/447/008
EU/1/08/447/013
EU/1/08/447/014
EU/1/08/447/015
EU/1/08/447/016
EU/1/08/447/017
EU/1/08/447/018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. apríl 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

1. HEITI LYFS

ADENURIC 120 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 120 mg af febúxóstati.

Hjálparefni með þekkta verkun:
Hver tafla inniheldur 114,75 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölgular til gular, filmuhúðaðar, hylkislaga töflur, merktar með „120“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ADENURIC er ætlað til meðferðar við langvinnum þvagsýrudreyra þegar úratútfellingar hafa átt sér stað (þ.m.t. þegar saga liggur fyrir um eða til staðar er þvagsýrugigtarhnútur (tophus) og/eða þvagsýrugigt).

ADENURIC er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar og meðferðar við þvagsýrudreyra í fullorðnum sjúklingum sem eru í lyfjameðferð við illkynja blóðsjúkdómum og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni.

ADENURIC er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Þvagsýrugigt: Ráðlagður skammtur af ADENURIC til inntöku er 80 mg einu sinni á dag, án tillits til matar. Ef þvagsýra í sermi er >6 mg/dl (357 µmól/l) eftir 2-4 vikur má taka til athugunar að nota ADENURIC 120 mg einu sinni á dag.

ADENURIC verkar nægilega hratt til þess að tilefni sé til að endurmæla þvagsýru í sermi eftir 2 vikur. Markmið meðferðar er að minnka þvagsýru í sermi og halda henni undir 6 mg/dl (357 µmól/l).

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarköstum í að minnsta kosti 6 mánuði (sjá kafla 4.4).

Æxlislýsuheilkenni: Ráðlagður skammtur af ADENURIC til inntöku er 120 mg einu sinni á dag, án tillits til matmálstíma.
Hefja á meðferð með ADENURIC tveimur dögum áður en frumudrepandi meðferð hefst og halda henni áfram í að minnsta kosti 7 daga. Meðferð með ADENURIC má lengja upp í allt að 9 daga, ef slíkt samræmist lengd lyfjameðferðar og klínísku mati meðferðaraðila.

Eldra

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Verkun og öryggi hafa ekki verið metin til hlítar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín, sjá kafla 5.2).
Engin aðlögun skammta er nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.
Skert lifrarstarfsemi
Verkun og öryggi febúxóstats hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C).
Þvagsýrugigt: Ráðlögð skammtastærð fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi er 80 mg.
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsalvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Æxlislýsuheilkenni: í 3. stigs lykilrannsóknunum (FLORENCE) voru aðeins sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi útilokaðir frá þátttöku. Ekki þurfti að aðlaga skammta fyrir þátttakendur á grundvelli lifrarstarfsemi.
Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ADENURIC hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf
Til inntöku.
ADENURIC skal taka um munn og má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá einnig kafla 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta og æðar
Meðferð við langvinnum þvagsýrudreyra
Hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartadrep, heilaslag eða hvikula hjartaöng) þegar þróun lyfsins fór fram og í einni rannsókn eftir skráningu þess (CARES-rannsókninni) kom fram meiri fjöldi banvænna hjarta- og æðatilvika með febúxóstati samanborið við allópúrínól.
Í síðari rannsókn eftir skráningu lyfsins (FAST-rannsókninni) kom febúxóstat þó ekki verr út en allópúrínól með tilliti til tíðni bæði banvænna og ekki banvænna hjarta- og æðakerfistilvika.
Gæta skal varúðar við meðferð þessa hóps sjúklinga og fylgjast með þeim reglulega.
Nánari upplýsingar um hjarta- og æðaöryggi febúxóstats er að finna í kafla 4.8 og kafla 5.1.

Fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við þvagsýrudreyra í sjúklingum í áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni
Ef það er klínískt viðeigandi, skal hafa eftirlit með hjartastarfsemi sjúklinga sem eru í lyfjameðferð við illkynja blóðsjúkdómum og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni

Lyfjaofnæmi/ofnæmi
Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og bráðaofnæmisviðbrögðum/losti. Í flestum tilvikum komu þessi viðbrögð fram á fyrsta mánuði meðferðar með febúxóstati. Sumir, en ekki allir þessara sjúklinga, greindu frá skertri nýrnastarfsemi og/eða fyrri ofnæmisviðbrögðum við allópúrínóli. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum (DRESS) voru tengd hita og áhrifum á blóð, nýru og lifur í sumum tilvikum.
Fræða skal sjúklinga um einkenni ofnæmisviðbragða og hafa þarf nákvæmt eftirlit með þeim (sjá kafla 4.8). Hætta skal meðferð með febúxóstati strax ef alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni koma fram þar sem batahorfur eru betri ef meðferð er hætt snemma. Ef sjúklingur

fær ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og bráðaofnæmi/lost, má aldrei hefja meðferð með febúxóstati hjá sjúklingnum að nýju.

Bráð þvagsýrugigtarköst
Ekki skal hefja meðferð með febúxóstati fyrr en brátt þvagsýrugigtarkast hefur hjaðnað að fullu. Þvagsýrugigtarköst geta komið fyrir á upphafsstigum meðferðar vegna breytinga á þéttni þvagsýru í sermi sem veldur því að úrat losnar úr vefjaútfellingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Við upphaf meðferðar með febúxóstati er mælt með fyrirbyggjandi meðferð við köstum í að minnsta kosti 6 mánuði með bólgueyðandi gigtarlyfi eða colchicíni (sjá kafla 4.2).
Þótt þvagsýrugigtarkast komi fram meðan á meðferð með febúxóstati stendur skal ekki hætta notkun þess. Meðhöndla skal þvagsýrugigtarkastið samhliða eftir því sem best hentar hverjum sjúklingi. Samfelld meðferð með febúxóstati dregur úr tíðni og alvarleika þvagsýrugigtarkasta.

Útfelling xantíns
Hjá sjúklingum með mjög aukna úratmyndun (t.d. illkynja sjúkdómar og meðferð þeirra, Lesch-Nyhan-heilkenni) gæti raunþéttni xantíns í mjög sjaldgæfum tilvikum aukist nægilega mikið til þess að fram geti komið útfellingar í þvagrásinni. Þetta hefur ekki komið fram í klínískri lykilrannsókn á æxlislýsuheilkenni með ADENURIC. Þar sem engin reynsla liggur fyrir um febúxóstat er ekki mælt með notkun þess fyrir sjúklinga með Lesch-Nyhan-heilkenni.

Merkaptópúrín/azatíóprín
Ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir sjúklinga sem samtímis eru meðhöndlaðir með merkaptópúríni/azatíópríni vegna þess að hömlun xantínoxídasa af völdum febúxóstats getur valdið hækkaðri plasmaþéttni merkaptópúríns/azatíópríns, sem gæti leitt til alvarlegra eiturverkana.
Þegar ekki er hægt að forðast þessa samsetningu er ráðlagt að lækka skammt merkaptópúríns/azatíópríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.5 og 5.3).

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingunum og aðlaga svo skammtinn af merkaptópúríni/azatíópríni á grundvelli mats á meðferðarsvörun og eiturverkana.

Líffæraþegar
Þar sem engin reynsla liggur fyrir hjá líffæraþegum er ekki er mælt með notkun febúxóstats fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 5.1).

Teófýllín
Við samtímis gjöf á 80 mg af febúxóstati og 400 mg stökum skammti af teófýlliní komu ekki fram neinar lyfjahvarfamilliverkanir hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Nota má 80 mg af febúxóstati hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með teófýlliní án þess að hætta sé á að plasmaþéttni teófýllíns hækki. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstati.

Lifrartruflanir
Meðan á sameinuðum þriðja stigs klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávika í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstati (5,0%). Mælt er með lifrarprófi áður en meðferð með febúxóstati hefst og með reglulegu millibili upp frá því, samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 5.1).

Skjaldkirtill
Hækkuð þéttni skjaldvakakveikju (TSH>5,5 µa.e./ml) sáust hjá sjúklingum á langtímameðferð með febúxóstati (5,5%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum. Gæta þarf varúðar þegar febúxóstat er gefið sjúklingum með breytta skjaldkirtilsstarfsemi (sjá kafla 5.1).

Laktósi
Febúxóstat-töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Merkaptópúrín/azatíóprín
Þar sem febúxóstat verkar með því að hamla xantínoxídasa (XO) er ekki mælt með samtímis notkun. Hömlun XO af völdum febúxóstats getur hækkað plasmaþéttni þessara lyfja og þannig valdið eiturverkunum á merg.
Við samhliða gjöf með febúxóstati ætti að minnka skammt merkaptópúríns/azatíópríns niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti (sjá kafla 4.4 og 5.3).
Nægjanleiki ráðlagðrar skammtaaðlögunar, sem byggðist á líkanagerð og hermigreiningu á gögnum úr forklínískri rannsókn á rottum, var staðfestur með niðurstöðum úr klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem fengu azatíóprín 100 mg eitt sér og minnkaðan skammt af azatíópríni (25 mg) samhliða febúxóstati (40 eða 120 mg).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjamilliverkunum febúxóstats við önnur frumudrepandi krabbameinslyf. Í lykilrannsókninni á æxlislýsuheilkenni var 120 mg dagskammtur af febúxóstati gefinn sjúklingum með margar lyfjameðferðaráætlanir, þ.á.m. einstofna mótefni. Milliverkanir milli lyfja og milliverkanir milli lyfja og sjúkdóma voru þó ekki kannaðar í þessari rannsókn. Því er ekki hægt að útiloka milliverkanir við samhliða notkun frumudrepandi lyfja.

Rósíglítazón/hvarfefni CYP2C8
Febúxóstat reyndist veikur CYP2C8 hemill *in vitro*. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf 120 mg af febúxóstati einu sinni á dag samtímis stökum 4 mg skammti af rósíglítazóni til inntöku engin áhrif á lyfjahvörf rósíglítazóns og umbrotsefnis þess N-desmetýlrósíglítazóns, sem bendir til að febúxóstat sé ekki CYP2C8-hemill *in vivo*. Því er ekki búist við samhliða gjöf febúxóstats og rózíglítazóns eða annarra hvarfefna CYP2C8 kalli á aðlögun skammta þessara efna.

Teófýllín
Rannsókn á milliverkunum við febúxóstat hefur verið gerð hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta hvort XO-hömlun geti valdið hækkun á þéttni teófýllíns í blóði sem greint hefur verið frá við notkun annarra XO-hemla. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknarinnar hafði gjöf 80 mg af febúxóstati einu sinni á dag ásamt stökum 400 mg skammti af teófýlliní engin áhrif á lyfjahvörf eða öryggi teófyllíns. Því er ekki ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar þegar 80 mg af febúxóstati og teófýllín eru gefin samtímis. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af febúxóstati.

Naproxen og önnur lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu
Umbrot febúxóstats eru háð úridínglúkúrónósýltransferasa (UGT)-ensímum.
Lyf sem hamla glúkúróníðsamtengingu, svo sem bólgueyðandi gigtarlyf og próbenecíð, gætu fræðilega séð haft áhrif á brotthvarf febúxóstats. Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samtímis gjöf febúxóstats og naproxens 250 mg tvisvar á dag í för með sér aukna útsetningu fyrir febúxóstati (C_{max} 28%, AUC 41% og $t_{1/2}$ 26%). Í klínískum rannsóknum varð ekki vart klínískt marktækrar aukningar á aukaverkunum við notkun naproxens eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja/Cox-2-hemla.

Gefa má febúxóstat samhliða naproxeni án þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammtinn af febúxóstati eða naproxeni.

Lyf sem örva glúkúróníðsamtengingu
Lyf sem hafa öflug örvandi áhrif á UGT-ensím gætu hugsanlega leitt til aukinna umbrota og minnkaðrar verkunar febúxóstats. Því er mælt með að fylgjast með þvagsýru í sermi 1-2 vikum eftir að hafin er meðferð með lyfi sem hefur öflug örvandi áhrif á glúkúróníðsamtengingu. Sé meðferð með slíkum örva hætt gæti það á hinn bóginn leitt til hækkaðrar þéttni febúxóstats í plasma.

Colchicín/indómetacín/hýdróklórtíazíð/warfarín
Gefa má febúxóstat samhliða colchicíni eða indómetacíni án þess að nauðsynlegt sé að aðlaga skammtinn af febúxóstati eða virka efninu sem gefið er samhliða.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun febúxóstats þegar það er gefið með hýdróklórtíazíði.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun warfaríns þegar það er gefið með febúxóstati. Gjöf febúxóstats (80 mg eða 120 mg einu sinni á dag) ásamt warfaríni hafði engin áhrif á lyfjahvörf warfaríns hjá heilbrigðum einstaklingum. INR og virkni storkuþáttar VII urðu ekki heldur fyrir áhrifum af samhliða gjöf febúxóstats.

Desípramín/CYP2D6-hvarfefni.
Febúxóstat hefur reynst vera vægur hemill CYP2D6 *in vitro.* Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum ollu 120 mg af ADENURIC einu sinni á dag 22% meðalhækkun á AUC fyrir desípramín, CYP2D6-hvarfefni, sem bendir til þess að febúxóstat hafi hugsanleg væg hemlandi áhrif á CYP2D6-ensím *in vivo*. Samkvæmt því er ekki búist við að samhliða gjöf febúxóstats og annarra CYP2D6-hvarfefna krefjist aðlögunar á skömmtum þessara efna.

Sýrubindandi lyf
Þegar sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíumhýdroxíð og álhýdroxíð eru tekin inn samtímis febúxóstati hefur það reynst tefja frásog febúxóstats (um u.þ.b. 1 klst.) og minnka C_{max} um 32%, en ekki hefur orðið vart marktækrar breytingar á AUC. Því má taka febúxóstat án tillits til notkunar á sýrubindandi lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Upplýsingar frá mjög takmörkuðum fjölda þungana þar sem lyfið hefur verið notað hafa ekki bent til neinna aukaverkana febúxóstats á meðgönguna eða fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs eða fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Febúxóstat á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf
Ekki er vitað hvort febúxóstat skilst út í mjólk kvenna. Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós útskilnað þessa virka efnis í spenamjólk og skertan þroska unga á spena. Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir ungbarn á brjósti. Febúxóstat á ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi
Rannsóknir á æxlun, með skömmtum allt að 48 mg/kg/dag, hjá dýrum hafa ekki sýnt neinar skammtaháðar aukaverkanir á frjósemi (sjá kafla 5.3). Áhrif ADENURIC á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá svefnhöfga, sundli, brengluðu húðskyni og þokusýn við notkun febúxóstats. Sjúklingar skulu gæta varúðar áður en þeir aka, nota vélar eða taka þátt í hættulegum athöfnum þar til þeir eru nokkuð vissir um að ADENURIC hafi ekki slæm áhrif á verkhæfni.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir
Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í klínískum rannsóknum (4.072 einstaklingar sem fengu a.m.k. meðferð með skammti frá 10 mg til 300 mg), öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis (FAST-rannsókn: 3001 einstaklingur sem fékk a.m.k. meðferð með skammti frá 80 mg til 120 mg) og í þvagsýrugigtarsjúklingum eftir að lyfið kom á markað eru þvagsýrugigtarköst, truflun á lifrarstarfsemi, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, sundl, mæði, útbrot, kláði, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, bjúgur og þreyta. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Mjög sjaldgæf alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstati, sem sum tengdust altækum einkennum, og mjög sjaldgæf tilvik skyndilegs hjartadauða hafa átt sér stað eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir
Algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100) og mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) aukaverkanir sem komið hafa fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með febúxóstati eru taldar upp hér á eftir.
Þessi tíðni byggir á rannsóknum og reynslu þvagsýrugigtarsjúklinga sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í sameinuðum 3. stigs langtíma-framhaldsrannsóknum, öryggisrannsóknum sem gerðar voru eftir veitingu markaðsleyfis og reynslu þvagsýrugigtarsjúklinga sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað.

Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar Blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð, kyrningaleysi*, blóðleysi#
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar Bráðaofnæmi*, lyfjaofnæmi*
Innkirtlar	Sjaldgæfar Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, vanstarfsemi í skjaldkirtli#
Augu	Sjaldgæfar Þokusýn Mjög sjaldgæfar Sjónhimnuslagæðarlokun (retinal artery occlusion)#
Efnaskipti og næring	Algengar*** Þvagsýrugigtarköst Sjaldgæfar Sykursýki, of há blóðfita, minnkuð matarlyst, þyngdaraukning Mjög sjaldgæfar Þyngdartap, aukin matarlyst, lystarleysi
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar Minnkuð kynhvöt, svefnleysi Mjög sjaldgæfar Taugaveiklun, depurð#, svefntruflanir#
Taugakerfi	Algengar Höfuðverkur, sundl Sjaldgæfar Náladofi, helftarslekja, svefnhöfgi, svefnhöfgi#, breytt bragðskyn, skert snertiskyn, skert lyktarskyn Mjög sjaldgæfar Bragðleysi#, sviðatilfinning#
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar Eyrnasuð Mjög sjaldgæfar Svimi#
Hjarta	Sjaldgæfar Gáttatif, hjartsláttarónot, óeðlilegt hjartalínurit, vinstra greinrof (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni), skútahraðtaktur (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni), hjartsláttartruflanir# Mjög sjaldgæfar Skyndilegur hjartadauði*
Æðar	Sjaldgæfar Háþrýstingur, roði, hitakóf, blæðing (sjá kaflann Æxlislýsuheilkenni) Mjög sjaldgæfar Blóðrásarbilun#
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar Mæði

	Sjaldgæfar Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegar, sýking í neðri hluta öndunarvegar# hósti, nefrennsli# Mjög sjaldgæfar Lungnabólga#
Meltingarfæri	Algengar Niðurgangur**, ógleði Sjaldgæfar: Kviðverkir, verkir ofarlega í kvið#, þaninn kviður, vélindabakflæði, uppköst, munnþurrkur, meltingartruflanir, hægðatregða, tíðar hægðir, vindgangur, óþægindi í meltingarfærum, sár í munni, bólgnar varir#, brisbólga Mjög sjaldgæfar Rof í meltingarfærum#, munnbólga#
Lifur og gall	Algengar Óeðlileg lifrarstarfsemi*** Sjaldgæfar Gallsteinaveiki Mjög sjaldgæfar Lifrarbólga, gula*, lifrarskemmdir*, gallblöðrubólga#
Húð og undirhúð	Algengar Útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum sem greint er frá í lægri tíðni, sjá neðar), kláði Sjaldgæfar Húðbólga, ofsakláði, litarbreytingar í húð, meinsemd í húð, depilblæðingar, dröfnuörðuútbrot, upphleypt (papular) útbrot, ofsviti, hárlos, exem#, roðaþot, nætursviti#, psóríasis#, kláðaútbrot# Mjög sjaldgæfar Húðþekjudrepslos*, Stevens-Johnson heilkenni*, ofsabjúgur*, lyfjaútbrot með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum*, útbreidd útbrot (alvarleg)*, útbrot ásamt skinnflögnun, hnútótt (follicular) útbrot, vessablöðruútbrot, graftarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem líkjast mislingum
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim# Sjaldgæfar Liðbólga, verkir í stoðkerfi, máttleysi í vöðvum, vöðvakrampar, stífni í vöðvum, belgbólga, þrútnun í liðum#, bakverkur#, stirðleiki í stoðkerfi#, stirðleiki í liðum Mjög sjaldgæfar Rákvöðvalýsa*, snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome)#, fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica)#
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar Nýrnabilun, nýrnasteinskvilli, blóð í þvagi, tíð þvaglát, prótein í þvagi, bráð þvaglátaþörf, þvagfærasýking# Mjög sjaldgæfar Píplumillivefsbólga nýra
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Bjúgur, þreyta Sjaldgæfar Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, verkur#, lasleiki# Mjög sjaldgæfar Þorsti, hitatilfinning#
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar

	Aukinn amýlasi í blóði, fækkun blóðflagna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, aukið kreatín í blóði, aukið kreatínín í blóði, minnkaður blóðrauði, aukið þvagefni í blóði, auknir þríglýseríðar í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, lækkuð blóðkornaskil, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkun kalíums í blóði, hækkun INR[#] Mjög sjaldgæfar Hækkun glúkósa í blóði, lenging á APTT (activated partial thromboplastin time), fækkun rauðra blóðkorna, hækkun alkalínfosfatasa í blóði, hækkun kreatínkínasa í blóði*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	Sjaldgæfar Mar[#]

[*] Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir að lyfið kom á markað
[**] Niðurgangur af völdum meðferðar, án sýkingar og frávik í lifrarprófum í sameinuðum 3. stigs rannsóknum eru algengari hjá sjúklingum sem samtímis eru meðhöndlaðir með colchicíni.
[***] Sjá tíðni þvagsýrugigtarkasta í einstökum, slembuðum 3. stigs samanburðarrannsóknum í kafla 5.1.
[#] Aukaverkanir sem komið hafa fyrir í öryggisrannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis

Lýsing á völdum aukaverkunum
Eftir að lyfið kom á markað hafa mjög sjaldan komið fram alvarleg ofnæmisviðbrögð við febúxóstati, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og bráðaofnæmisviðbrögð/lost. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos einkennast af ágengum húðútbrotum ásamt blöðrum eða sárum í slímhúð og ertingu í augum. Ofnæmisviðbrögð við febúxóstati geta tengst eftirfarandi einkennum: viðbrögðum í húð sem einkennast af ífarandi dröfnuörðuúbrotum (maculopapular), útbreiddum útbrotum eða útbrotum ásamt skinnflögnun, en einnig meinsemdum í húð, bjúgi í andliti, hita, frávikum í blóði svo sem blóðflagnafæð og rauðkyrningafjöld og þátttöku eins eða fleiri líffæra (lifrar og nýrna þ.m.t. píplumillivefsbólga nýra (tubulointerstitial nephritis)) (sjá kafla 4.4).

Einnig var algengt að þvagsýrugigtarköst kæmu fram skömmu eftir að meðferð var hafin og á fyrstu mánuðunum. Síðan lækkaði tíðni þvagsýrugigtarkasta með tímanum. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarköstum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Æxlislýsuheilkenni
Yfirlit yfir aukaverkanir

Í tvíblindri slembaðri 3. stigs lykilrannsókn (FLORENCE, FLO-01) þar sem febúxóstat var borið saman við allópúrínól (346 sjúklingar í lyfjameðferð við illkynja blóðsjúkdómum og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni) fundu aðeins 22 sjúklingar (6,4%) fyrir aukaverkunum, eða 11 sjúklingar (6,4%) í hvorum meðferðarhópi. Langflestar aukaverkanir voru mildar eða í meðallagi. Almennt komu engin sérstök áhyggjuefni fram í FLORENCE-rannsókninni, umfram fyrri reynslu af meðferð með ADENURIC við þvagsýrugigt, að frátöldum þremur eftirfarandi aukaverkunum (sjá í töflu 1 að ofan).

Hjarta:
Sjaldgæfar: vinstra greinrof, skútahraðtaktur

Æðar:
Sjaldgæf: blæðing

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Veita ber sjúklingum sem orðið hafa fyrir ofskömmtun einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf, lyf sem hemja þvagsýrumyndun, ATC flokkur: M04AA03

Verkunarháttur

Þvagsýra er lokaafurð púrínumbrota hjá mönnum og myndast úr keðjunni hýpóxantín □ xantín □ þvagsýra. Bæði skrefin í framannefndum umbreytingum eru hvötuð af xantínoxídasa (XO). Febúxóstat er 2-arýltíazólafleiða sem nær þeim meðferðaráhrifum sínum að minnka þvagsýru í sermi með sértækri XO-hömlun. Febúxóstat er öflugur, púrínlaus, sértækur XO-hemill (NP-SIXO) með Ki hömlunargildi *in vitro* undir einu nanómóli. Febúxóstat hefur reynst vera öflugur hemill bæði gegn oxuðum og afoxuðum formum XO. Við meðferðarþéttni heftir febúxóstat ekki önnur ensím sem þátt eiga í púrín- eða pýrímídínumbrotum, þ.e. gúanín-deamínasa, hýpóxantín-gúanín-fosfóríbósýltransferasa, orótat-fosfóríbósýltransferasa, orótidín-einfosfat-dekarboxýlasa eða púrín-núkleósíð-fosfórýlasa.

Klínísk verkun og öryggi

Þvagsýrugigt

Sýnt var fram á verkun ADENURIC í þremur 3. stigs meginrannsóknum (meginrannsóknunum tveimur APEX og FACT og CONFIRMS viðbótarrannsókninni sem lýst er hér á eftir) sem gerðar voru á 4.101 sjúklingi með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt. Í hvorri 3. stigs meginrannsókn fyrir sig reyndist ADENURIC öflugra í að lækka þéttni þvagsýru í sermi og viðhalda henni en samanburðarefnið allópúrínól. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun í APEX og FACT rannsóknunum var hlutfall sjúklinga með þéttni þvagsýru í sermi <6,0 mg/dl (357 µmól/l) við síðustu 3 mánaðarlegar mælingar. Í 3. stigs viðbótarrannsókninni, CONFIRMS sem niðurstöður lágu fyrir úr eftir að markaðsleyfi fyrir ADENURIC var fyrst gefið út, var meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6,0 mg/dl í lokaheimsókninni. Engir líffæraþegar hafa verið teknir með í þessum rannsóknum (sjá kafla 4.2).

APEX-rannsókn: Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 28 vikna rannsókn á verkun febúxóstats með samanburði við allópúrínól og lyfleysu. Eitt þúsund sjötíu og tveimur (1072) sjúklingum var slembiraðað til að fá: lyfleysu (n=134), ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=267), ADENURIC 120 mg einu sinni á dag (n=269), ADENURIC 240 mg einu sinni á dag (n=134) eða allópúrínól (300 mg einu sinni á dag [n=258] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi ≤1,5 mg/dl eða 100 mg einu sinni á dag [n=10] ef þeir voru með upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). 240 mg skammturinn af febúxóstati (tvöfaldur ráðlagður hámarksskammtur) var notaður til að meta öryggi.

APEX-rannsóknin leiddi í ljós að bæði meðferðararmurinn sem fékk ADENURIC 80 mg einu sinni á dag og sá sem fékk ADENURIC 120 mg einu sinni í dag höfðu tölfræðilega marktæka yfirburði samanborið við meðferðararmana sem fengu hefðbundna 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) skammta af allópúrínóli að því er varðar minnkun á þvagsýru í sermi undir 6 mg/dl (357 µmól/l) (sjá töflu 2 og mynd 1).

FACT-rannsókn: Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 52 vikna rannsókn á febúxóstati með samanburði við allópúrínól. Sjö hundruð og sextíu (760) sjúklingum var slembiraðað til að fá: ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=256), ADENURIC 120 mg einu sinni á dag (n=251), eða allópúrínól 300 mg einu sinni á dag (n=253).

FACT-rannsóknin leiddi í ljós að bæði meðferðararmurinn sem fékk ADENURIC 80 mg og sá sem fékk ADENURIC 120 mg einu sinni á dag höfðu tölfræðilega marktæka yfirburði samanborið við arminn sem fékk hefðbundinn 300 mg skammt af allópúrínóli að því er varðar að minnka þvagsýru í sermi og halda henni undir 6 mg/dl (357 µmól/l).

Í töflu 2 eru teknar saman niðurstöður sem varða meginendapunktinn er notaður var sem mælikvarði á verkun:

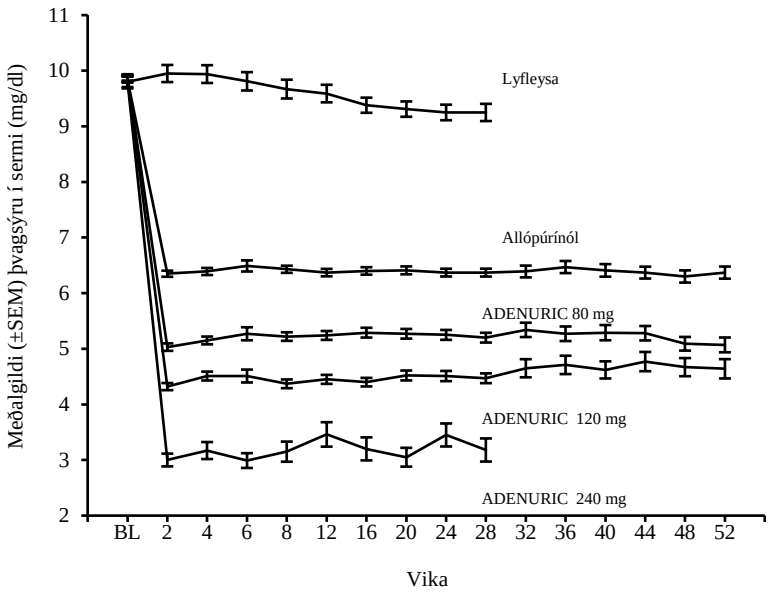
Tafla 2
Hlutfall sjúklinga með þvagsýrugildi í sermi <6,0 mg/dl (357 µmól/l)
Síðustu þrjár mánaðarlegar heimsóknir

Rannsókn	ADENURIC 80 mg 1x á dag	ADENURIC 120 mg 1x á dag	Allópúrínól 300 /100 mg 1x á dag[1]
APEX (28 vikur)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 vikur)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Sameinaðar niðurstöður	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

[1] niðurstöður frá einstaklingum sem fengu annaðhvort 100 mg einu sinni (1x) á dag (n=10: sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og □2,0 mg/dl) eða 300 mg einu sinni (1x) á dag (n=509) voru sameinaðar fyrir greiningu.
* p <0,001 á móti allópúrínóli, # p <0,001 á móti 80 mg

ADENURIC lækkaði þvagsýrugildi í sermi fljótt og viðvarandi. Lækkunar á þéttni þvagsýru í sermi í <6,0 mg/dl (357 µmól/l) varð vart í heimsókninni á 2. viku og hún hélst meðan á meðferð stóð. Meðalgildi þvagsýru í sermi hjá meðferðarhópunum hverjum um sig úr 3. stigs meginrannsóknunum tveimur eru birt á mynd 1.

Mynd 1: Meðalgildi þvagsýru í sermi úr sameinuðum 3. stigs meginrannsóknum



BL=upphafsgildi SEM=staðalfrávik meðaltals

Ath.: 509 sjúklingar fengu 300 mg allópúrínól einu sinni á dag; 10 sjúklingar með kreatínín í sermi >1,5 og ≤2,0 mg/dl fengu 100 mg skammt einu sinni á dag (10 sjúklingar af 268 í APEX-rannsókninni).
240 mg febúxóstat voru notuð til að meta öryggi febúxóstats við tvöfaldan ráðlagðan hámarksskammt.

CONFIRMS rannsókn: CONFIRMS rannsóknin var slembuð 3. stigs, 26 vikna samanburðarrannsókn, til að meta öryggi og verkun febúxóstats 40 mg og 80 mg, samanborið við allópúrínól 300 mg eða 200 mg, hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og þvagsýrudreyra. Tvö þúsund tvö hundruð sextíu og níu (2.269) sjúklingum var slembiraðað: ADENURIC 40 mg einu sinni á dag (n=757), ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=756) eða allópúrínól 300/200 mg einu sinni á dag (n=756). A.m.k. 65% sjúklinganna voru með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (með kreatínínúthreinsun 30-89 ml/mín). Fyrirbyggjandi meðferð gegn þvagsýrugigtarkasti var skilyrði á 26 vikna tímabilinu.
Hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6,0 mg/dl (357 míkrómól/l) í lokaheimsókninni var 45% fyrir 40 mg af febúxóstati, 67% fyrir 80 mg af febúxóstati og 42% fyrir allópúrínól 300/200 mg.

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi
Í APEX-rannsókninni var verkun metin hjá 40 sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (þ.e. upphafsgildi kreatíníns í sermi >1,5 mg/dl og ≤2,0 mg/dl). Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem var slembiraðað til að fá allópúrínól var skammturinn að hámarki 100 mg einu sinni á dag. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun náðist hjá 44% (80 mg einu sinni á dag), 45% (120 mg einu sinni á dag) og 60% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga sem fengu ADENURIC samanborið við 0% í hópunum sem fengu 100 mg allópúrínól einu sinni á dag og lyfleysu.

Enginn klínískt marktækur munur var á prósentulækkun á þvagsýruþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum óháð nýrnastarfsemi þeirra (58% hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi og 55% hjá hópnum sem var með alvarlega truflun á nýrnastarfsemi).

Greining á sjúklingum með þvagsýrugigt og skerta nýrnastarfsemi var skilgreind á framvirkan hátt í CONFIRMS rannsókninni og sýndi að febúxóstat var marktækt virkara við að lækka þéttni úrats í sermi í <6 mg/dl samanborið við allópúrínól 300 mg/200 mg hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og væga til miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (65% sjúklinga í rannsókninni).

Meginendapunktur í undirhópi sjúklinga með þvagsýru í sermi ≥ 10 mg/dl
Hjá u.þ.b. 40% sjúklinga (samanlagt í APEX og FACT) var upphafsgildi þvagsýru í sermi ≥ 10 mg/dl. Hjá þessum undirhópi náði ADENURIC meginendapunktinum sem notaður var sem mælikvarði á verkun (þvagsýra í sermi <6,0 mg/dl í síðustu 3 heimsóknum) hjá 41% (80 mg einu sinni á dag), 48% (120 mg einu sinni á dag) og 66% (240 mg einu sinni á dag) sjúklinga samanborið við 9% hjá hópnum sem fékk 300 mg/100 mg allópúrínól einu sinni á dag og 0% hjá lyfleysuhópnum.

Í CONFIRMS rannsókninni var hlutfall sjúklinga sem náði meginendapunkti verkunar (þvagsýra í sermi <6,0 mg/dl í lokaheimsókninni) hjá sjúklingum með þéttni úrats í sermi í upphafi ≥ 10 mg/dl sem fengu meðferð með febúxóstati 40 mg einu sinni á dag 27% (66/249), með febúxóstati 80 mg einu sinni á dag 49% (125/254) og með allópúrínóli 300 mg/200 mg einu sinni á dag 31% (72/230).

Klínískar niðurstöður: hlutfall sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti
APEX rannsókn: Á 8-vikna tímabilinu með fyrirbyggjandi meðferð, þurfti hærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk meðferð með febúxóstati 120 mg (36%) meðferð við þvagsýrugigtarkasti samanborið við febúxóstat 80 mg (28%), allópúrínól 300 mg (23%) og lyfleysu (20%). Köstum fjölgaði eftir tímabilið með fyrirbyggjandi meðferð og fækkaði smám saman með tímanum. Á milli 46% og 55% einstaklinga fengu meðferð við þvagsýrugigtarköstum frá viku 8 og viku 28. Þvagsýrugigtarköst á síðustu 4 vikum rannsóknarinnar (vikum 24-28) komu fram hjá 15% (febúxóstat 80, 120 mg), 14% (allópúrínól 300 mg) og 20% (lyfleysa) sjúklinga.

FACT rannsókn: Á 8-vikna tímabilinu með fyrirbyggjandi meðferð, þurfti hærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk meðferð með febúxóstati 120 mg (36%) meðferð við þvagsýrugigtarkasti samanborið við bæði hópinn sem fékk febúxóstat 80 mg (22%) og þann sem fékk allópúrínól 300 mg (21%). Köstum fjölgaði eftir 8 vikna tímabilið með fyrirbyggjandi meðferð og fækkaði smám saman með tímanum (64% og 70% einstaklinga fengu meðferð við þvagsýrugigtarköstum frá viku 8-52).

Þvagsýrugigtarköst á síðustu 4 vikum rannsóknarinnar (vikum 49-52) komu fram hjá 6-8% (febúxóstat 80, 120 mg) og 11% (allópúrínól 300 mg) einstaklinga.

Hlutfall einstaklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarkasti (APEX- og FACT-rannsóknir) var tölulega lægra hjá hópunum þar sem náðist að lækka meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsókn var hafin <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl eða <4,0 mg/dl samanborið við hópinn þar sem meðalgildi úrats í sermi eftir að rannsóknin var hafin var ≥6,0 mg/dl síðustu 32 vikur meðferðartímabilsins (tímabil frá 20. viku-24. viku til 49. viku-52. viku).

Meðan á CONFIRMS rannsókninni stóð var hlutfall sjúklinga sem þörfnuðust meðferðar gegn þvagsýrugigtarköstum (frá degi 1 og út 6. mánuð) 31% fyrir hópinn sem fékk febúxóstat 80 mg og 25% fyrir hópinn sem fékk allópúrínól. Engin munur á hlutfalli sjúklinga sem þarfnaðist meðferðar við þvagsýrugigtarköstum kom fram á milli hópanna sem fengu 80 mg og 40 mg af febúxóstati.

Opnar langtímaframhaldsrannsóknir
EXCEL rannsókn (C02-021): Excel rannsóknin var þriggja ára 3. stigs, opin, fjölsetra, slembuð framhaldsrannsókn á öryggi með samanburði við allópúrínól, hjá sjúklingum sem lokið höfðu 3. stigs meginrannsóknunum (APEX eða FACT). Alls voru 1.086 sjúklingar skráðir: ADENURIC 80 mg einu sinni á dag (n=649), Adenuric 120 mg einu sinni á dag (n=292) og allópúrínól 300/100 mg einu sinni á dag (n=145). Um 69% sjúklinga þörfnuðust engra breytinga á meðferð til að ná endanlegri stöðugri meðferð. Sjúklingar sem mældust með þéttni þvagsýru í sermi > 6,0 mg/dl í þrjú skipti í röð voru látnir hætta þátttöku.
Þéttni úrats í sermi hélst með tímanum (þ.e. hjá 91% sjúklinga sem í upphafi fegnu meðferð með 80 mg af febúxóstati var þéttni þvagsýru í sermi < 6 mg/dl í mánuði 36 og hjá 93% þeirra sem fengu 120 mg af febúxóstati).

Upplýsingar sem söfnuðust á þremur árum sýndu að tíðni þvagsýrugigtarkasta lækkaði þannig að innan við 4% sjúklinga þurftu meðferð við kasti (þ.e. yfir 96% sjúklinga þurftu ekki meðferð við kasti) í 16.-24. mánuði og 30.-36. mánuði.

Hjá 46% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 80 mg af febúxóstati einu sinni á dag og 38% sjúklinga í endanlegri stöðugri meðferð með 120 mg af febúxóstati einu sinni á dag voru þvagsýrugigtarhnútar sem greindust með þreifingu (primary palpable tophus) í upphafi gengnir til baka í lokaheimsókn.

FOCUS rannsóknin (TMX-01-005) var 5 ára 2. stigs, opin, fjölsetra, framhaldsrannsókn á öryggi hjá sjúklingum sem lokið höfðu 4 vikna tvíblindu febúxóstat rannsókninni TMX-00-004. 116 sjúklingar voru skráðir og fengu í upphafi 80 mg af febúxóstati einu sinni á dag. 62% sjúklinga þurftu ekki skammtaaðlögun til að viðhalda þéttni þvagsýru í sermi <6 mg/dl og 38% sjúklinga þurftu skammtaaðlögun til að ná endanlegum stöðugum skammti.

Hlutfall sjúklinga með þéttni úrats í sermi <6 mg/dl (357 míkrómól/l) í lokaheimsókninni var yfir 80% (81-100%) við hvern skammt af febúxóstati.

Meðan á 3. stigs klínískum rannsóknum stóð varð vart vægra frávika í lifrarprófum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með febúxóstati (5,0%). Tíðnin var svipuð og greint hefur verið frá við notkun allópúrínóls (4,2%) (sjá kafla 4.4). Hækkuð þéttni skjaldvakakveikju (TSH>5,5 µa.e./ml) sást hjá sjúklingum á langtímameðferð með febúxóstati (5,5%) og sjúklingum á allópúrínóli (5,8%) í langvarandi opnum framhaldsrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Langtímarannsóknir eftir markaðssetningu
CARES rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari með samanburði á áhrifum febúxóstats og allópúrínóls á hjarta- og æðakerfi hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm, þ.m.t. hjartadrep, sjúkrahúsinnlögn vegna hvikullar hjartaöngvar, kransæðahjáveituaðgerðar eða enduræðunar heilaæða, heilaslag, sjúkrahúsinnlögn vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar, útlægan æðasjúkdóm eða sykursýki með vísbendingum um smá- eða stóræðasjúkdóm. Til að ná fram

gildi þvagsýru í sermi (sUA) lægra en 6 mg/dl var skammtur febúxóstats aukinn smám saman úr 40 mg í allt að 80 mg (óháð nýrnastarfsemi) og skammtur allópúrínóls aukinn í 100 mg skrefum úr 300 í 600 mg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og væga skerðingu á nýrnastarfsemi og úr 200 í 400 mg hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.
Aðalendapunktur CARES rannsóknarinnar var tíminn fram að fyrsta alvarlega tilviki sem tengdist hjarta- og æðakerfi (MACE), og var samsett úr hjartadrepi sem ekki var banvænt, heilaslagi sem ekki var banvænt, dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóms og hvikulli hjartaöng sem krafðist bráðrar kransæðahjáveituaðgerðar.
Endapunktarnir (aðal- og auka-) voru greindir samkvæmt meðferðarákvörðunargreiningu (ITT analysis), og samanstóðu af öllum þátttakendum sem var slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi.
Í heild hættu 56,6% sjúklinga í rannsóknarmeðferðinni fyrir tímann og 45% sjúklinga mættu ekki í allar rannsóknarkomur.
Í heild var fylgst með 6.190 sjúklingum í að miðgildi 32 mánuði og var miðgildi meðferðarlengdar 728 dagar hjá sjúklingum í febúxóstat-hópnum (n 3098) og 719 í allópúrínól-hópnum (n 3092).
Tíðni MACE-aðalendapunktsins var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-meðferðarhópunum (10,8% samanborið við 10,4% sjúklinga, í sömu röð; áhættuhlutfall [HR] 1,03; tvíhliða endurtekið öryggisbil [CI] 0,89-1,21).
Í greiningu á einstökum þáttum MACE var tíðni dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma hærri með febúxóstati en allópúrínóli (4,3% samanborið við 3,2% sjúklinga; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Tíðni annarra MACE-tilvika var svipuð í febúxóstat- og allópúrínól-hópunum, þ.e. hjartadrep sem ekki var banvænt (3,6% samanborið við 3,8% sjúklinga; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), heilaslag sem ekki var banvænt (2,3% samanborið við 2,3% sjúklinga; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) og bráð kransæðahjáveituaðgerð vegna hvikullar hjartaöngvar (1,6% samanborið við 1,8% sjúklinga; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Tíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem er var einnig hærri með febúxóstati en allópúrínóli (7,8% samanborið við 6,4% sjúklinga; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), sem var aðallega vegna hærri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í þeim hópi (sjá kafla 4.4).
Tíðni ákvarðana um sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, sjúkrahúsinnlögn vegna takttruflana í hjarta sem tengdust ekki blóðþurrð, segareks í bláæðum og sjúkrahúsinnlögn vegna skammvinnrar heilablóðþurrðar var sambærileg fyrir febúxóstat og allópúrínól.

FAST-rannsóknin var framskyggn, slembuð, opin rannsókn með blindu mati á endapunktum þar sem samanburður var gerður á öryggissniði hjarta og æða með febúxóstati samanborið við allópúrínól hjá sjúklingum með langvinnan þvagsýrudreyra (þar sem úratútfellingar höfðu þegar átt sér stað) og með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (þ.e. hjá sjúklingum 60 ára eða eldri og með a.m.k. einn annan áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum). Sjúklingar sem uppfylltu þessi skilyrði fengu allópúrínól-meðferð á undan slembiröðun og voru skammtarnir aðlagaðir eftir þörfum samkvæmt klínísku mati, ráðleggingum EULAR (European alliance of associations for rheumatology) og samþykktri skömmtun. Í lok innleiðingarfasa allópúrínóls var sjúklingum með gildi þvagsýru í sermi (sUA) <0,36 mmól/l (<6 mg/dl) eða sem fengu hámarksskammt sem þolist eða leyfðan hámarksskammt af allópúrínóli slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annað hvort febúxóstat- eða allópúrínól-meðferð. Aðalendapunktur FAST-rannsóknarinnar var tíminn fram að því að eitthvert tilvik kom fyrir í fyrsta sinn af þeim tilvikum sem falla undir APTC (Antiplatelet Trialists' Collaborative) samsettan endapunkt, sem var samsettur af: i) sjúkrahúsinnlögn vegna hjartadreps sem ekki var banvænt/lífmerkisjákvæðs (biomarker positive) bráðs kransæðaheilkennis; ii) heilaslagi sem ekki var banvænt; iii) dauðsfalli vegna hjarta- og æðatilviks. Aðalgreiningin byggði á þeirri nálgun að takmarkast við þátttakendur sem uppfylltu kröfur rannsóknaráætlunarinnar (on-treatment (OT) approach).
Alls var 6.128 sjúklingum slembiraðað, 3063 til að fá febúxóstat og 3065 til að fá allópúrínól.
Í fyrstu OT-greiningunni reyndist febúxóstat ekki síðra (non-inferior) en allópúrínól hvað varðar tíðni aðalendapunkts, sem kom fyrir hjá 172 sjúklingum (1,72/100 sjúklingaár) á febúxóstati samanborið við 241 sjúkling (2,05/100 sjúklingaár) á allópúrínóli, og var aðlagað hættuhlutfall (HR) 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), p<0,001. OT greining fyrir aðalendapunktinn í undirhópi sjúklinga með sögu um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni sýndi engan marktækan mun milli meðferðarhópa: tilfelli komu fram hjá 65 (9,5%) sjúklingum í febúxóstat-hópnum og 83 (11,8%) sjúklingum í allópúrínól-hópnum; aðlagað hættuhlutfall (HR) var 1,02 (95% CI: 0,74;1,42); p=0,202.

Meðferð með febúxóstati var ekki tengd fjölgun dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða dauðsfalla af hvaða orsök sem er, hvorki í heild né hjá undirhópi sjúklinga með sögu í upphafi meðferðar um hjartadrep, heilaslag eða brátt kransæðaheilkenni. Í heild voru færri dauðsföll í febúxóstat-hópnum (62 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 108 dauðsföll af hvaða orsök sem er) en í allópúrínól-hópnum (82 dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma og 174 dauðsföll af hvaða orsök sem er).
Gildi þvagsýru lækkuðu meira í febúxóstat-meðferð en allópúrínól-meðferð.

Æxlislýsuheilkenni
Verkun og öryggi ADENURIC í fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við æxlislýsuheilkenni var metið í FLORENCE-rannsókninni (FLO-01). Samanborið við allópúrínól reyndist ADENURIC betra og fljótvirkara til að lækka þvagsýru.
FLORENCE var slembuð (1:1), tvíblind, 3. stigs lykilrannsókn þar sem 120 mg dagskammtur af ADENURIC var borinn saman við 200 til 600 mg dagskammt af allópúrínóli (meðaldagskammtur af allópúrínóli [± staðalfrávik]: 349,7 ± 112,90 mg) hvað varðar stjórnun á þéttni þvagsýru í sermi. Til að teljast hæfir til þátttöku þurftu sjúklingar að koma til greina fyrir meðferð með allópúrínóli eða hafa engan aðgang að rasburicase. Fyrstu endapunktar voru þvagsýra í sermi undir ferli (AUC sUA_{1-8}) og breyting á kreatíníngildi í sermi (sC), bæði frá grunnlínu og fram að 8. degi.
Þátttakendur voru alls 346 sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma sem voru í lyfjameðferð og í miðlungs eða mikilli áhættu á að fá æxlislýsuheilkenni. Meðalgildi AUC sUA_{1-8} (mgxh/dl) var umtalsvert lægra með ADENURIC (514,0 ± 225,71 á móti 708,0 ± 234,42; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): -196,794 [95% öryggisbil: -238,600 ; -154,988]; $p < 0,0001$). Ennfremur var meðalgildi þvagsýru í sermi umtalsvert lægra með ADENURIC frá fyrstu 24 stundum meðferðar og á hverjum tímapunkti upp frá því. Enginn umtalsverður munur kom fram á meðalgildi kreatíníns í sermi (%) milli ADENURIC og allópúrínóls (-0,83 ± 26,98 á móti -4,92 ± 16,70 í sömu röð; mismunur minnstu kvaðrata meðaltala (LS means): 4,0970 [95% öryggisbil: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). Hvað aðra endapunkta varðar greindist enginn umtalsverður munur varðandi nýgengi æxlislýsuheilkennis á rannsóknastofu (8,1% og 9,2% í armi með ADENURIC og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: 0,875 [95% öryggisbil: 0,4408 ; 1,7369]; p=0,8488) eða klínísks æxlislýsuheilkennis (1,7% og 1,2% í armi með ADENURIC og allópúrínóli, í sömu röð; hlutfallsleg áhætta: 0,994 [95% öryggisbil: 0,9691 ; 1,0199]; p=1,0000). Nýgengi einkenna og aukaverkana lyfja af völdum meðferðar almennt var 67,6% á móti 64,7% og 6,4% á móti 6,4% með ADENURIC og allópúrínóli, í sömu röð. Í FLORENCE-rannsókninni kom betri stjórn á þvagsýrugildi í sermi fram með ADENURIC en allópúrínóli í sjúklingum sem til stóð að fengju síðarnefnda lyfið. Sem stendur liggja engin gögn fyrir til samanburðar á ADENURIC og rasburicase.
Verkun og öryggi febúxóstats hefur ekki verið staðfest í sjúklingum með alvarleg bráðatilfelli æxlislýsuheilkennis, t.d. þar sem mistókst að lækka þvagsýru með öðrum aðferðum.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst hámarksþéttni í plasma (C_{max}) og flatarmál undir plasmaþéttni-tímaferli (AUC) fyrir febúxóstat á skammtaháðan hátt bæði eftir staka og endurtekna skammta sem námu 10 mg til 120 mg. Þegar notaðir voru skammtar af febúxóstati á bilinu 120 mg til 300 mg varð vart meiri en skammtaháðrar aukningar á AUC. Engin merkjanleg uppsöfnun verður þegar 10 mg til 240 mg skammtar eru gefnir á 24 klst. fresti. Sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir febúxóstat er að meðaltali u.þ.b. 5 til 8 klst.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum/lyfhrifum var gerð hjá 211 sjúklingum með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt sem meðhöndlaðir voru með 40-240 mg af ADENURIC einu sinni á dag. Almennt samsvöruðu lyfjahvarfabreytur febúxóstats sem lagt var mat á í þessum greiningum breytum hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til þess að mat á lyfjahvörfum/lyfhrifum heilbrigðra einstaklinga sé marktækt fyrir sjúklingahópinn með þvagsýrugigt.

Frásog
Febúxóstat frásogast hratt (t_{max} = 1,0-1,5 klst.) og vel (að minnsta kosti 84%). Eftir staka eða endurtekna 80 mg og 120 mg skammta sem teknir eru inn einu sinni á dag er C_{max} annars vegar u.þ.b. 2,8-3,2 µg/ml og hins vegar 5,0-5,3 µg/ml. Nýting febúxóstats í töfluformi hefur ekki verið rannsökuð.

Eftir endurtekna 80 mg skammta sem teknir eru inn einu sinni á dag eða stakan 120 mg skammt, samhliða fituríkri máltíð, var annars vegar 49% og hins vegar 38% minnkun á C_{max} og annars vegar 18% og hins vegar 16% minnkun á AUC.
Hins vegar varð ekki vart klínískt marktækrar breytingar á prósentuminnkun á þvagsýruþéttni í sermi þar sem prófað var fyrir henni (80 mg endurteknir skammtar). ADENURIC má því taka án tillits til matar.

Dreifing
Sýnilegt dreifingarrúmmál febúxóstats við jafnvægi (V_{ss}/F) er á bilinu 29 til 75 l eftir inntöku 10 300 mg skammta. Próteinbinding febúxóstats í plasma er u.þ.b. 99,2% (aðallega við albúmín) og hún er stöðug á því þéttnibili sem fæst með 80 og 120 mg skömmtum. Próteinbinding virkra umbrotsefna í plasma er á bilinu 82% til 91%.

Umbrot
Febúxóstat umbrotnar í afar miklum mæli með samtengingu í úridín-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UDPGT) ensímkerfinu og með oxun í cýtókróm P450 (CYP) kerfinu. Fjögur lyfjafræðilega virk hýdroxýl-umbrotsefni hafa verið auðkennd og þar af hafa þrjú komið fram í plasma hjá mönnum. Rannsóknir með frymisögnum úr mannalifur *in vitro* leiddu í ljós að þessi oxuðu umbrotsefni mynduðust aðallega fyrir tilstilli CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 eða CYP2C9 og febúxóstat-glúkúróníð myndaðist aðallega fyrir tilstilli UGT 1A1, 1A8 og 1A9.

Brotthvarf
Brotthvarf febúxóstats fer bæði fram um lifur og nýru. Eftir að tekinn var inn 80 mg skammtur af ^{14}C-merktu febúxóstati endurheimtust u.þ.b. 49% af skammtinum í þvagi sem óbreytt febúxóstat (3%), asýl-glúkúróníð virka efnisins (30%), þekkt oxuð umbrotsefni þess og samtengingar þeirra (13%) og önnur óþekkt umbrotsefni (3%). Til viðbótar við útskilnað í þvagi endurheimtust u.þ.b. 45% af skammtinum í hægðum sem óbreytt febúxóstat (12%), asýl-glúkúroníð virka efnisins (1%), þekkt oxuð umbrotsefni þess og samtengingar þeirra (25%) og önnur óþekkt umbrotsefni (7%).

Skert nýrnastarfsemi
Eftir endurtekna 80 mg skammta af ADENURIC hjá sjúklingum með væga, miðlungsalvarlega eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi breyttist C_{max} fyrir febúxóstat ekki miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Heildargildi AUC fyrir febúxóstat jókst að meðaltali u.þ.b. 1,8 falt frá 7,5 µg·klst/ml hjá hópnum með eðlilega nýrnastarfsemi upp í 13,2 µg·klst/ml hjá hópnum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Allt að tvöföld aukning varð á C_{max} og fjórföld aukning á AUC fyrir virk umbrotsefni. Hins vegar er engin aðlögun skammta nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Eftir endurtekna 80 mg skammta af ADENURIC hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsalvarlega (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrarstarfsemi breyttust C_{max} og AUC fyrir febúxóstat og umbrotsefna þess ekki marktækt samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Aldur
Engra marktækra breytinga varð vart á AUC fyrir febúxóstat eða umbrotsefni þess eftir inntöku endurtekinna skammta af ADENURIC hjá öldruðum samanborið við heilbrigða yngri einstaklinga.

Kyn
Eftir inntöku endurtekinna skammta af ADENURIC var C_{max} 24% hærra og AUC 12% hærra hjá konum en körlum. Þegar leiðrétt hafði verið fyrir þyngd voru C_{max} og AUC hins vegar svipuð hjá báðum kynjum. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í forklínískum rannsóknum sáust yfirleitt við skammta sem voru miklu stærri en hámarksskammtar fyrir menn.

Lyfjahvarfafræðileg líkanagerð og hermigreining á gögnum um rottur benda til þess að minnka ætti skammt merkaptópúríns/azatíópríns þegar það er gefið samhliða febúxóstati niður í 20% eða minna af áður ávísuðum skammti til að forðast hugsanleg blóðmeinafræðileg áhrif (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif, skerðing frjósemi
Hjá karlrottum fannst tölfræðilega marktæk aukning á æxlum í þvagblöðru (þvagþekjutotuvörtur (transitional cell papilloma) og krabbamein) einungis í tengslum við xantínsteina hjá hópnum sem fékk mjög stóran skammt, þ.e. þegar útsetning var u.þ.b. 11 sinnum meiri en hjá mönnum. Engrar marktækrar aukningar varð vart á öðrum æxlisgerðum, hvorki hjá karl- eða kvenmúsum né rottum. Talið er að þessar niðurstöður megi rekja til púrínumbrota og þvagsamsetningar sem er sérstök fyrir þessar dýrategundir og skipti því engu hvað klíníska notkun varðar.

Hefðbundin prófaröð til að meta eiturverkanir á erfðaefni leiddi ekki í ljós neinar slíkar verkanir febúxóstats sem máli skipta í líffræðilegu tilliti.

Skammtar af febúxóstati allt upp í 48 mg/kg/dag til inntöku reyndust ekki hafa áhrif á frjósemi og æxlunarhæfni hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Engin merki voru um skerta frjósemi, vansköpunarvaldandi áhrif eða fósturskaða af völdum febúxóstats. Eiturverkana á móður ásamt lækkunar á fráfærslustuðli (lifun frá 4. til 21. dags) og minnkaðs þroska afkvæma varð vart hjá rottum við mjög stóra skammta, þegar útsetning var u.þ.b. 4,3 sinnum meiri en hjá mönnum. Rannsóknir á vansköpunum, sem gerðar voru á þunguðum rottum við u.þ.b. 4,3 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum og þunguðum kanínum við u.þ.b. 13 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum, leiddu ekki í ljós nein vansköpunarvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Hýdroxýprópýlsellulósi
Natríumkroskarmellósi
Vötnuð kísilkvoða

Töfluhúð
Opadry II, gult, 85F42129 sem inniheldur:
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól 3350
Talkúm
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gagnsæ (aclar/PVC/ál eða PVC/PE/PVDC/ál) þynnupakkning með 14 töflum.

ADENURIC 120 mg fæst í pakkningastærðum með 14, 28, 42, 56, 84 og 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/447/003
EU/1/08/447/004
EU/1/08/447/009
EU/1/08/447/010
EU/1/08/447/011
EU/1/08/447/012
EU/1/08/447/019
EU/1/08/447/020
EU/1/08/447/021
EU/1/08/447/022
EU/1/08/447/023
EU/1/08/447/024

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. apríl 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM PAPPAASKJA

1. HEITI LYFS

ADENURIC 80 mg filmuhúðaðar töflur
Febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa (sem einhýdrat).
Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Markaðsleyfishafi:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lúxemborg

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/447/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/002 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/005 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/006 42 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/007 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/008 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/013 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/014 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/015 42 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/016 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/017 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/018 98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ADENURIC 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}

NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

PVC/ACLAR/ÁL eða PVC/PE/PVDC/ ÁL ÞYNNA

1. HEITI LYFS

ADENURIC 80 mg töflur
Febúxóstat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Menarini International O. L. S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM PAPPAASKJA

1. HEITI LYFS

ADENURIC 120 mg filmuhúðaðar töflur
Febúxóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg febúxóstat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa (sem einhýdrat).
Sjá fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Markaðsleyfishafi:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lúxemborg

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/447/003 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/004 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/009 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/010 42 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/011 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/012 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/019 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/020 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/021 42 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/022 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/023 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/08/447/024 98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ADENURIC 120 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}

NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

PVC/ACLAR/ÁL eða PVC/PE/PVDC/ÁL ÞYNNA

1. HEITI LYFS

ADENURIC 120 mg töflur
Febúxóstat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Menarini International O. L. S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ADENURIC 80 mg filmuhúðaðar töflur
ADENURIC 120 mg filmuhúðaðar töflur
Febúxóstat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ADENURIC og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ADENURIC
3. Hvernig nota á ADENURIC
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5 Hvernig geyma á ADENURIC
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ADENURIC og við hverju það er notað

ADENURIC töflur innihalda virka efnið febúxóstat og eru notaðar til meðferðar við þvagsýrugigt sem tengist óhóflegu magni af efni sem kallast þvagsýra (úrat) í líkamanum. Hjá sumum safnast þvagsýra upp í blóðinu í of miklu magni til þess að hún haldist í uppleystu ástandi. Þegar svo fer gætu úratkristallar myndast í og umhverfis liðamót og nýru. Þessir kristallar geta valdið skyndilegum og alvarlegum verkjum, roða, hita og bólgu í liðamótum (sem kallast þvagsýrugigtarkast). Ef ekki er gripið til meðferðar gætu stærri útfellingar, kallaðar þvagsýrugigtarsteinar, myndast í og umhverfis liðamót. Þessir steinar geta valdið skemmdum á liðamótum og beini.

ADENURIC verkar með því að minnka magn þvagsýru. Sé magni þvagsýru haldið niðri með því að taka ADENURIC einu sinni á dag hætta kristallar að myndast og einkenni minnka með tímanum. Sé magni þvagsýru haldið nógu litlu nægilega lengi geta þvagsýrugigtarsteinar einnig minnkað.

ADENURIC 120 mg töflur eru einnig notaðar til fyrirbyggjandi meðferðar og meðferðar við háu þvagsýrugildi í blóði, sem kann að koma fyrir þegar lyfjameðferð er hafin við krabbameini í blóði. Við lyfjameðferð er krabbameinsfrumum eytt og við það hækkar þvagsýrugildi í blóði, sé þvagsýrumyndun ekki hamlað.

ADENURIC er ætlað fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota ADENURIC

Ekki má nota ADENURIC

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir febúxóstati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum áður en ADENURIC er notað:

- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun, hjartavandamál eða heilaslag
- ef þú ert með eða hefur fengið nýrnasjúkdóm og/eða alvarleg ofnæmisviðbrögð fyrir allópúrínóli (lyf notað gegn þvagsýrugigt)
- ef þú ert með eða hefur fengið lifrarsjúkdóm eða frávik á lifrarprófum
- ef þú ert í meðferð við hárri þéttni þvagsýru af völdum Lesch-Nyhan-heilkennis (mjög sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem hefur í för með sér of mikla þvagsýru í blóði)
- ef þú átt við skjaldkirtilsvandamál að stríða.

Ef þú færð ofnæmisviðbrögð við ADENURIC skalt þú hætta að taka þetta lyf (sjá einnig kafla 4).
Hugsanleg einkenni ofnæmisviðbragða geta verið:
- útbrot, þ.m.t. alvarleg afbrigði (t.d. blöðrur, nabbar, útbrot ásamt kláða og flögnun), kláði
- þroti á útlimum eða í andliti
- öndunarerfiðleikar
- hiti og eitlastækkun
- en einnig alvarleg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð með hjarta- og blóðrásarstoppi.

Læknirinn gæti ákveðið að hætta endanlega meðferð með Adenuric.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá hugsanlega lífshættulegum húðútbrotum (Stevens-Johnson heilkenni) við notkun ADENURIC, sem koma upphaflega fram á búknum sem rauðir blettir sem líkjast skotskífum, eða kringlóttir blettir oft með blöðru í miðjunni. Einnig geta fylgt sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og tárubólga (rauð og þrútin augu). Útbrotin geta þróast yfir í útbreiddar blöðrur eða flögnun húðarinnar.
Ef þú hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni við notkun febúxóstats mátt þú aldrei hefja notkun ADENURIC að nýju. Ef þú færð útbrot eða þessi einkenni á húð skalt þú strax leita ráða hjá lækni og láta hann vita að þú takir þetta lyf.

Ef þú ert með þvagsýrugigtarkast einmitt á þessari stundu (bráðan alvarlegan verk, eymsli, roða, hita og bólgu í liðamótum), bíddu þar til þvagsýrugigtarkastið hefur hjaðnað áður en þú hefur meðferð með ADENURIC í fyrsta sinn.

Hjá sumum blossa þvagsýrugigtarköst upp þegar tiltekin lyf sem hafa hemil á magni þvagsýru eru tekin í notkun. Þvagsýrugigtarköst koma ekki fram hjá öllum, en þau geta komið fram jafnvel þótt verið sé að taka ADENURIC, og þá einkum á fyrstu vikum eða mánuðum meðferðar. Mikilvægt er að halda áfram að taka ADENURIC jafnvel þótt þvagsýrugigtarkast komi fram því ADENURIC er enn að lækka þvagsýruna. Eftir því sem tíminn líður verða þvagsýrugigtarköstin sjaldgæfari og sársaukaminni ef haldið er áfram að taka ADENURIC daglega.

Læknirinn ávísar gjarnan öðrum lyfjum, ef þörf krefur, til þess að hjálpa til við að fyrirbyggja eða meðhöndla einkenni þvagsýrugigtarkasta (t.d.verki og bólgu í liðamótum).

Í sjúklingum með mjög há þvagsýrugildi (t.d. þeim sem eru í lyfjameðferð við krabbameini) kann meðferð með þvagsýrulækkandi lyfjum að leiða til þess að xantín safnist upp í þvagrásinni, hugsanlega með steinamyndun, þótt slíkt hafi ekki komið fram í sjúklingum í meðferð með ADENURIC við æxlislýsuheilkenni.

Læknirinn gæti farið fram á að þú gangist undir blóðprufur til þess að athuga hvort lifur starfi eðlilega.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum yngri en 18 ára lyfið, því ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun.

Notkun annarra lyfja samhliða ADENURIC

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum er mikilvægt er að láta lækninn eða lyfjafræðing vita um lyf sem innihalda einhver eftirtalinna efna þar sem þau gætu haft milliverkanir við ADENURIC og læknirinn kann að kjósa að hugleiða nauðsynlegar ráðstafanir:

- Merkaptópúrín (notað sem meðferð við krabbameini)
- Azatíóprín (notað til að draga úr ónæmisviðbrögðum)
- Teófýllín (notað sem meðferð við astma)

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort ADENURIC gæti skaðað ófætt barn. ADENURIC á ekki að nota á meðgöngu. Ekki er vitað hvort ADENURIC berst í brjóstamjólk kvenna. Þú skalt ekki nota ADENURIC ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Hafa ber í huga að vart getur orðið við sundl, syfju, þokusýn og dofa eða náladofa meðan á meðferð stendur og þeir sem fyrir slíku verða eiga hvorki að aka né stjórna vélum.

ADENURIC inniheldur laktósa

ADENURIC töflur innihalda laktósa (gerð af sykri). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

ADENURIC inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á ADENURIC

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

- Venjulegur skammtur er ein tafla á dag. Á bakhlið þynnupakkningarinnar eru vikudagarnir merktir til þess að hjálpa þér að hafa eftirlit með hvort þú hafir tekið skammt á hverjum degi.
- Taka ber töflurnar inn og þær má taka hvort sem er með eða án matar.

Þvagsýrugigt
ADENURIC fæst annaðhvort sem 80 mg tafla eða 120 mg tafla. Læknirinn ávísar þeim styrk sem hentar þér best.

Halda skal áfram að taka ADENURIC daglega jafnvel þótt ekki verði vart við þvagsýrugigtarkast.

Fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við háu þvagsýrugildi í sjúklingum sem hljóta lyfjameðferð við krabbameini
ADENURIC fæst sem 120 mg tafla.
Hefjið inntöku á ADENURIC tveimur dögum áður en lyfjameðferð hefst og haldið notkun þess áfram í samráði við lækni. Meðferð með ADENURIC er yfirleitt til skemmri tíma.

Deiliskoran á 80 mg töflunni er aðeins til að hjálpa þér að að brjóta töfluna ef þú átt í erfiðleikum með að kyngja henni heilli.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Við ofskömmtun af vangá ber að spyrja lækninn ráða eða hafa samband við næstu slysa- og bráðadeild.

Ef gleymist að taka ADENURIC

Ef þú gleymir að taka skammt af ADENURIC skaltu taka hann um leið og þú manst eftir honum, nema nánast sé komið að næsta skammti, en þá skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á hefðbundnum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota ADENURIC

Ekki skal hætta að taka ADENURIC án þess að fá um það ráðleggingar frá lækni, jafnvel þótt líðanin sé orðin betri. Ef hætt er að taka ADENURIC gæti þéttni þvagsýru hækkað og einkenni gætu versnað vegna myndunar nýrra úratkristalla í og umhverfis liðamót og nýru.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka lyfið og hafðu strax samband við lækninn eða farðu á næstu slysadeild ef eftirfarandi, mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) aukaverkanir koma fram, þar sem alvarleg ofnæmisviðbrögð geta fylgt í kjölfarið:

- bráðaofnæmisviðbrögð, lyfjaofnæmi (sjá einnig kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- hugsanlega lífshættuleg húðútbrot sem eikennast af myndun blaðra og flögnun húðar og innri yfirborða líkamans, t.d. í munni og kynfærum, aumum sárum í munni og/eða á kynfærum, ásamt hita, sérindum í hálsi og þreytu (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos), eða eitlastækkun, lifrarstækkun, lifrarbólgu (allt að lifrarbilun), fjölgun hvítra blóðkorna (lyfjaofnæmi með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum) (sjá kafla 2).
- útbreidd húðútbrot

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum) eru:

- óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum
- niðurgangur
- höfuðverkur
- útbrot (þ.m.t. ýmsar tegundir af útbrotum, sjá kaflana um sjaldgæfar og mjög sjaldgæfar aukaverkanir)
- ógleði
- aukin einkenni þvagsýrugigtar
- staðbundinn þroti vegna uppsöfnunar vökva í vefjum (bjúgur)
- sundl
- mæði
- kláði
- verkur í útlim, verkur í vöðvum/liðum
- þreyta

Aðrar aukaverkanir sem ekki eru nefndar hér fyrir ofan eru taldar upp hér fyrir neðan.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum) eru:

- minnkuð matarlyst, breytt blóðsykurgildi (sykursýki) en einkenni þeirra geta verið óhóflegur þorsti, aukin blóðfitugildi, þyngdaraukning

- tap á kynhvöt
- svefnörðugleikar, syfja
- dofi, náladofi, minnkað eða breytt snertiskyn, helftarslekja, breytt bragðskyn, skert lyktarskyn
- óeðlilegt hjartalínurit, óreglulegur eða hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot
- hitakóf eða roði (t.d. roði á andliti eða hálsi), hækkaður blóðþrýstingur, blæðing (hefur aðeins komið fram í sjúklingum sem eru í lyfjameðferð við blóðsjúkdómum)
- hósti, óþægindi eða verkur fyrir brjósti, bólga í nösum og/eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarvegar), berkjubólga, sýking í neðri hluta öndunarvegar
- munnþurrkur, kviðverkir/óþægindi eða vindgangur, verkur ofarlega í kvið, brjóstsviði/meltingartregða, hægðatregða, tíðari hægðir, uppköst, óþægindi í maga
- kláðaútbrot, ofsakláði, húðbólga, litarbreyting í húð, litlir rauðir eða fjólubláir blettir á húðinni, litlir flatir rauðir blettir á húðinni, flöt rauð svæði á húðinni sem eru þakin litlum samvöxnum bólum, útbrot, roði og deplar á húðsvæðum, aukin svitamyndun, nætursviti, hárlos, húðroði, psóríasis, exem, aðrir húðkvillar
- vöðvakrampi, máttleysi í vöðvum, belgbólga eða liðbólga (bólga í liðamótum, sem venjulega hefur í för með sér verki, þrota og/eða stirðleika), bakverkur, vöðvakrampar, stífleiki í vöðvum og/eða liðum
- blóð í þvagi, óeðlilega tíð þvaglát, óeðlilegar niðurstöður úr þvagrannsóknum (aukið prótein í þvaginu), minnkuð hæfni nýrna til þess að starfa eins og best verður á kosið, þvagfærasýking
- brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti
- steinar í gallblöðru eða gallrás (gallsteinaveiki)
- hækkun skjaldkirtilörvandi hormóns í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs eða fjölda blóðfrumna eða blóðflagna (óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknum).
- nýrnasteinar
- stinningarvandamál
- minnkuð virkni skjaldkirtils, þokusýn, breyting á sjón
- eyrnasuð
- nefrennsli
- munnangur
- brisbólga: algeng einkenni eru kviðverkir, ógleði og uppköst
- bráð þvaglátaþörf
- verkir
- lasleiki
- hækkun INR-gildis (mæling á blóðstorknun)
- mar
- bólgnar varir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum) eru:
- vöðvaskemmdir, ástand sem getur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið alvarlegt. Það getur valdið vöðvavandamálum og einkum, ef þú á sama tíma finnur fyrir vanlíðan eða færð háan hita, getur það verið af völdum óeðlilegs niðurbrots vöðva. Hafðu samband við lækninn án tafar ef þú finnur fyrir verk, eymslum eða máttleysi í vöðva
- mikill þroti í dýpri húðlögum, sérstaklega í kringum augu, á kynfærum, höndum, fótum eða tungu, ásamt skyndilegum öndunarerfiðleikum
- hár hiti ásamt úbrotum er líkjast mislingum, eitlastækkun, lifrarstækkun, lifrarbólga (allt að lifrarbilun), fjölgun hvítra bóðkorna (hvítkornafjölgun með eða án fjölgunar rauðkyrninga)
- ýmis konar útbrot (t.d. með hvítum deplum, með blöðrum, með blöðrum sem innihalda gröft, með flögnun, útbrot sem líkjast mislingum)), útbreidd roðaþot, drep og blöðrulíkt los í húðþekju og slímhúð, sem valda flögnun og hugsanlega blóðeitrun (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos)
- taugaóstyrkur
- þorstatilfinning
-
- þyngdarminnkun, aukin matarlyst, óviðráðanlegt lystarleysi

- óeðlilega fáar blóðfrumur (hvítar eða rauðar blóðfrumur eða blóðflögur)
- breytingar eða minnkun á þvagmagni vegna bólgu í nýrum (píplumillivefsbólga nýra)
- lifrarbólga
- gulnun húðar (gula)
- sýking í þvagblöðru
- lifrarskemmdir
- hækkuð gildi kreatínkínasa í blóði (sem er vísbending um vöðvaskemmdir)
- skyndilegur hjartadauði
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- þunglyndi
- svefntruflanir
- bragðskynsmissir
- sviðatilfinning
- svimi
- blóðrásarbilun
- lungnasýking (lungnabólga)
- munnangur; munnbólga
- rof í meltingarfærum
- snúningsvöðvaheilkenni í öxl (rotator cuff syndrome)
- fjölvöðvagigt
- hitatilfinning
- skyndilegur sjónmissir vegna slagæðarstíflu í auga

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ADENURIC

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni utan um töflurnar á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ADENURIC inniheldur

Virka innihaldsefnið er febúxóstat.
Hver tafla inniheldur 80 mg eða 120 mg af febúxóstati.

Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat, hýdroxýpropýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, vötnuð kísilkvoða.

Filmuhúð: Opadry II gult 85F42129 sem inniheldur: pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól 3350, talkúm, gult járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti ADENURIC og pakkningastærðir

ADENURIC filmuhúðaðar töflur eru fölgular til gular á lit og hylkislaga.
Filmuhúðuðu 80 mg töflurnar eru merktar með „80“ á annarri hliðinni og deiliskoru á hinni hliðinni.
Filmuhúðuðu 120 mg töflurnar eru merktar með „120“ á annarri hliðinni.

ADENURIC 80 mg og 120 mg er pakkað í glærar (aclar/PVC/ál eða PVC/PE/PVDC/ál) þynnur með 14 töflum.

ADENURIC 80 mg and 120 mg fást í pakkningum sem innihalda 14, 28, 42, 56, 84 og 98 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi
Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frakklandi

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

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

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

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

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

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark
Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Pharmaprim AB
Sími: +468355933

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

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

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

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

Norge
Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

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

Sverige
Pharmaprim AB
Tel: +468355933

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is