

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADENURIC 80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 80 mg febuxostato (*Febuxostatum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:
vienoje tabletėje yra 76,50 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Gelsvos arba geltonos plėvele dengtos kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „80“ ir laužimo vagelė kitoje pusėje.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinės hiperurikemijos būklių, kurių metu jau yra uratų nuosėdų (įskaitant buvusius ar esančius podagrinčius mazgelius ir/ ar podagrinį artritą), gydymas.

ADENURIC skirtas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama per burną vartojamo ADENURIC dozė yra 80 mg, vartojama kartą per parą, nepriklausomai nuo valgio. Jeigu po 2–4 gydymo savaičių šlapimo rūgšties serume yra > 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), galima skirti 120 mg ADENURIC per parą.

ADENURIC veikia pakankamai greitai; šlapimo rūgšties kiekio serume tyrimą galima pakartoti po 2 savaičių. Gydymo tikslas yra sumažinti ir palaikyti šlapimo rūgšties kiekį serume mažesnę kaip 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Rekomenduojama ne trumpesnė kaip 6 mėnesių podagros paūmėjimo profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems žmonėms

Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų pažeidimas

Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų veiklos sutrikimu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min), nėra pakankamai įvertintas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų veiklos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Febuksostato veiksmingumo ir saugumo tyrimų pacientams, sergantiems sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C pagal Child Pugh klasifikaciją), neatlikta.

Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos sutrikimu, rekomenduojama vaisto dozė yra 80 mg. Apie pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu, gydymą duomenys yra riboti.

Vaikai

ADENURIC vartojimo jaunesniems kaip 18 metų vaikams saugumas ir veiksmingumas nenustatytas, duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

ADENURIC galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai išvardyti 6.1 skyriuje (taip pat žr. 4.8 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Pacientus, kurie jau sirgo sunkiomis širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., miokardo infarktu, insultu arba nestabilia krūtinės angina), vaistinio preparato kūrimo laikotarpiu ir poregistracinio tyrimo (CARES) metu, gydant febeksostatu, palyginti su alopurinoliu, pastebėta daugiau mirtinų kardiovaskulinės sistemos reiškinių.

Tačiau vėlesnio poregistracinio tyrimo (FAST) metu, vertinant tiek mirtinų, tiek ir nemirtinų kardiovaskulinių reiškinių dažnį, febeksostatas nebuvo prastesnis už alopurinolį.

Šios grupės pacientus reikia gydyti laikantis didesnio atsargumo, jų būklę reikia reguliariai kontroliuoti. Daugiau informacijos apie febeksostato saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai žr. 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

Vaistiniam preparatui patekus į rinką retai pasitaikė sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant gyvybei pavojingus Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką. Dažniausiai šių reakcijų pasitaikė pirmaisiais gydymo febeksostatu mėnesiais. Kai kuriems iš šių pacientų pasireiškė inkstų veiklos sutrikimai ir (arba) jiems anksčiau buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas alopurinoliui. Kai kuriais atvejais sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant reakciją į vaistą su eozinofiliją ir sisteminius (bendrąsiais) simptomais (DRESS), kurios buvo susijusios su karščiavimu, hematologiniais, inkstų arba kepenų veiklos pakitimais.

Pacientus reikia įspėti apie tokių reakcijų požymius ir simptomus, juos reikia atidžiai stebėti dėl alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pastebėjus sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, požymių, febeksostato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, nes laiku nutraukus gydymą prognozė yra geresnė. Jeigu pacientui pasireiškė alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, tokiems pacientams atnaujinti gydymą febeksostatu draudžiama.

Ūmūs podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Negalima pradėti gydymo febeksostatu, kol visiškai nenurimo podagros priepuolis. Podagros priepuoliai gali ištikti gydymo pradžioje dėl pakitusio šlapimo rūgšties kiekio serume, nes tirpinami uratai, susikaukę audiniuose (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Gydymo febeksostatu pradžioje patartina atlikti ne trumpesnę kaip 6 mėnesių paūmėjimų profilaktiką nesteroidiniu vaistu nuo uždegimo (NSVNU) arba kolchicinu (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydymo febeksostatu metu ištinka podagros priepuolis, gydymo nutraukti nereikia. Podagros priepuolį reikia gydyti konkrečiam pacientui tinkamomis priemonėmis. Nuolatinis febeksostato vartojimas mažina podagros priepuolių dažnį ir intensyvumą.

Ksantino nusėdimas

Pacientams, kuriems uratų susidarymo greitis žymiai padidėjęs (pvz., dėl piktybinės ligos ar jos gydymo, sergant Lesch-Nyhan sindromu), retais atvejais ksantino kiekis šlapime gali padidėti tiek, kad šlapimo takuose gali susidaryti jo nuosėdų. Kadangi febeksostato skyrimo šios grupės pacientams patirties nėra, vaisto vartoti jiems nerekomenduojama.

Merkaptopurinas/azatioprinas

Febeksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merkaptopuriną/azatiopriną, nes febeksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merkaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Kai toks derinys neišvengiamas, merkaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Pacientus reikia atidžiai stebėti ir merkaptopurino/azatioprino dozę palengva pritaikyti vertinant terapinį atsaką ir galimo toksinio poveikio pradžią.

Organų transplantacijos recipientai

Kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties organų transplantacijos recipientams nėra, febeksostato vartoti šiems pacientams nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Teofilinas

Kartu skiriant 80 mg febeksostato ir 400 mg vienkartinę dozę teofilino sveikiems asmenims, kokia nors farmakokinetinė sąveika nenustatyta (žr. 4.5 skyrių). 80 mg febeksostato galima skirti teofilinu gydomiems pacientams be teofilino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo pavojaus. Duomenų 120 mg febeksostato dozei nėra.

Kepenų sutrikimai

Jungtinio trečiosios fazės klinikinio tyrimo metu febeksostatą vartojusiems pacientams nustatyta nedidelių kepenų funkcijos tyrimų pakitimų (5,0%). Prieš pradėdant gydymą febeksostatu, rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimą ir, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes, periodiškai jį kartoti vėliau (žr. 5.1 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai

Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu nustatytas SSH kiekio padidėjimas ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) pacientams, ilgą laiką vartojusiems febeksostato (5,5 %). Pacientams, kurių skydliaukės veikla sutrikusi, febeksostatą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Laktozė

Febeksostato tabletėse yra laktozės. Pacientams, turintiems retų paveldimų galaktozės netoleravimo sutrikimų, Lapp laktazės nepakankamumą arba gliukozės ir galaktozės malabsorbciją, šio vaisto vartoti negalima.

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Merkaptopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febeksostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febeksostatas gali didinti minėtų vaistų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų mieltoksiškumą.

Vartojant kartu febeksostato, merkaptopurino/azatioprino dozę turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Siūlomo dozės koregavimo, kuris buvo pagrįstas ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos duomenų analize, adekvatumas buvo patvirtintas klinikinių vaistinių preparatų sąveikos

tyrimų su sveikais savanoriais, vartojusiais vien azotiaprino 100 mg dozę ir sumažintą azotiaprino (25 mg) dozę derinyje su febeksostatu (40 mg arba 120 mg), rezultatais.

Febeksostato sąveikos su kitais citotoksinės chemoterapijos preparatais tyrimų neatlikta. Nėra duomenų apie febeksostato saugumą kitokio citotoksinio gydymo metu.

Rozigitazonas/CYP2C8 substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad febeksostatas yra silpnas CYP2C8 inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kuriems buvo skiriama 120 mg febeksostato kartą per parą ir 4 mg vienkartinė rozigitazono dozė, poveikio rozigitazono ir jo metabolito N-desmetilrozigitazono farmakokinetikai nenustatyta, kas rodo, kad rozigitazonas *in vivo* neslopina fermento CYP2C8 aktyvumo. Vadinasi, vartojant febeksostatą su rozigitazonu ar kitais CYP2C8 metabolizuojamais vaistiniais preparatais, jų dozių korekcija nebūtina.

Teofilinas

Buvo atliktas tyrimas su sveikais žmonėmis, kurio tikslas – nustatyti, ar dėl KO slopinimo gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje (kadangi tokia sąveika buvo nustatyta su kitais KO inhibitoriais). Tyrimo rezultatai parodė, kad skiriant 80 mg febeksostato kartą per parą ir 400 mg teofilino vienkartinę dozę, kokio nors poveikio teofilino farmakokinetikai ar saugumui nėra. Todėl kartu skiriant 80 mg febeksostato ir teofilino specialių atsargumo priemonių imtis nebūtina. 120 mg febeksostato dozei duomenų nėra.

Naproksenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

Febeksostato metabolizmas priklauso nuo uridino gliukuronoziltransferazės (UGT) fermentų. Todėl vaistiniai preparatai, slopinantys konjugaciją su gliukurono rūgštimi (pvz., NSVNU ir probenecidas), teoriškai gali turėti poveikį febeksostato šalinimui. Sveikiems asmenims, kartu vartojusiems febeksostato ir naprokseno 250 mg du kartus per parą, padidėjo febeksostato ekspozicija ($C_{\max}$ 28 %, AUC 41 %, o $t_{1/2}$ 26 %). Klinikinių tyrimų metu naprokseno arba kitų NSVNU/Cox-2 inhibitorių vartojimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Febeksostatą galima vartoti kartu su naproksenu; febeksostato arba naprokseno dozių koreguoti nereikia.

Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

Stiprūs UGT fermentų induktoriai gali paskatinti febeksostato metabolizmą ir susilpninti jo veiksmingumą. Todėl 1-2 savaites nuo gydymo stiprių konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriais pradžios rekomenduojama patikrinti šlapimo rūgšties kiekį serume. Ir atvirkščiai, nutraukus gydymą induktoriais, gali padidėti febeksostato kiekis plazmoje.

Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

Febeksostatą galima vartoti kartu su kolchicinu arba indometacinu; febeksostato arba kartu vartojamos veikliosios medžiagos dozių koreguoti nereikia.

Nereikia koreguoti febeksostato dozės, kai jis vartojamas kartu su hidrochlorotiazidu.

Varfarino, vartojamo kartu su febeksostatu, dozės koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims febeksostato (80 mg arba 120 mg vieną kartą per parą) vartojant kartu su varfarinu, įtakos varfarino farmakokinetikai nenustatyta. Vartojant kartu su febeksostatu tarptautinis sunormintas santykis (*angl. INR*) ir VII faktoriaus aktyvumas nepasikeitė.

Dezipraminas/CYP2D6 substratai

In vitro tyrimais nustatyta, kad febeksostatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Tyrimo su sveikais pacientais metu, nuo 120 mg ADENURIC dozės per parą vidutiniškai 22% padidėjo CYP2D6 substrato dezipramino AUC; tai rodo, kad febeksostatas turi silpną slopinamąjį poveikį CYP2D6 fermentui *in vivo*. Tad mažai tikėtina, kad vartojant febeksostatą su kitais CYP2D6 substratais reiktų koreguoti šių medžiagų dozes.

Antacidiniai vaistai

Nustatyta, kad kartu geriant antacidinių vaistų, kurių sudėtyje yra su magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido, sulėtėja feboksostato absorbcija (maždaug 1 valanda) ir 32% sumažėja C_{max} , tačiau žymių AUC pokyčių nepastebėta. Todėl feboksostatą galima vartoti kartu su antacidiniais vaistais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Labai ribotais duomenimis apie preparato vartojimą nėštumo metu, nepageidaujamo feboksostato poveikio nėštumui arba vaisiaus/naujagimio sveikatai nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Feboksostato nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar feboksostato išsiskiria į moters pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šios veikliosios medžiagos į patelių pieną išsiskiria ir ji turi neigiamą poveikį jauniklių vystymuisi. Pavojaus žindomiems kūdikiams at mesti negalima. Feboksostato negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad duodant vaisto 48 mg/kg kūno svorio per parą su doze susijusio nepageidaujamo poveikio vaisingumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių). ADENURIC poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant feboksostato pasireiškė mieguistumas, svaigulys, parestezija ir neryškus matymas. Prieš vairuodami, valdydami mechanizmus arba dalyvaudami pavojingoje veikloje pacientai turi būti visiškai įsitikinę, kad ADENURIC neturi neigiamo poveikio jų gebėjimams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną ADENURIC 10 mg - 300 mg dozę), poregistracinio saugumo tyrimų metu (FAST tyrimas: 3001 asmenų gydyti mažiausiai viena nuo 80 mg iki 120 mg doze, bei po vaistinio preparato patekimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, svaigulys, dusulys, išbėrimas, niežulys, sąnarių skausmas, raumenų, galūnių skausmas, edema ir nuovargis. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato patekimo į rinką, sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į feboksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais ir staigios kardialinės mirties atvejai pasitaikė retai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant feboksostatą, pagal pasireiškimo dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, praneštos jungtinių 3 fazės ilgalaikių testinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Reti</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitozė*, anemija [#]
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Reti</u> Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
Endokrininiai sutrikimai	<u>Nedažni</u>

	Padidėjęs tireotropinio hormono kiekis kraujyje, hipotirozė [#]
Akių sutrikimai	<u>Nedažni</u> Neryškus matymas Reti Tinklainės arterijos okliuzija [#]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Dažni***</u> Podagros paūmėjimas <u>Nedažni</u> Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas <u>Reti</u> Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	<u>Nedažni</u> Sumažėjęs libido, insomnija <u>Reti</u> Nervingumas, depresinė nuotaika [#] , sutrikęs miegas [#]
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Dažni</u> Galvos skausmas, svaigulys <u>Nedažni</u> Parestezija, hemiparezė, somnolencija, letargija [#] , pakitęs skonio pojūtis, hipestezija, uoslės jautrumo sumažėjimas <u>Reti</u> Sutrikęs skonio jutimas [#] , deginimo pojūtis [#]
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Nedažni</u> Ūžimas ausyse <u>Reti</u> Vertigo [#]
Širdies sutrikimai	<u>Nedažni</u> Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai, aritmija [#] <u>Reti</u> Staigi kardialinė mirtis [*]
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Nedažni</u> Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas <u>Reti</u> Kraujagyslių kolapsas [#]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Dažni</u> <u>Dusulys</u> <u>Nedažni</u> Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija [#] , kosulys, rinorėja [#] <u>Reti</u> Pneumonija [#]
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Dažni</u> Viduriavimas ^{**} , pykinimas [*] <u>Nedažni:</u> Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refliuksas, vėmimas [*] , burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne, burnos išopėjimas, lūpų patinimas [#] , pankreatitas <u>Reti</u> Skrandžio ir žarnų perforacija [#] , stomatitas [#]
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	<u>Dažni</u> Kepenų funkcijos sutrikimas ^{**} <u>Nedažni</u> Tulžies pūslės akmenligė <u>Reti</u>

	Hepatitis, gelta*, kepenų pažeidimas*, cholecistitas #
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažni</u> Bėrimas (įskaitant žemiau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. žemiau), niežulys <u>Nedažni</u> Dermatitas, dilgėlinė, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, nuplikimas, egzema #, eritema, prakaitavimas naktį #, žvynelinė #, niežintis išbėrimas # <u>Reti</u> Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono sindromas*, angioneurozinė edema*, vaistų reakcija su eozinofilija ir sisteminiais (bendraisiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Dažni</u> Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas # <u>Nedažni</u> Artritas, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, burzitas, skausmingas patinimas #, nugaros skausmas #, raumenų ir skeleto sąstingis #, sąnarių sąstingis <u>Reti</u> Rabdomiolizė*, rotatorių manžetės sindromas #, reumatinė polimialgija #
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Nedažni</u> Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija, skubus potraukis šlapintis, šlapimo takų infekcija # <u>Reti</u> Tubulointerstinis nefritas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Nedažni</u> Sutrikusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažni</u> Edema, nuovargis <u>Nedažni</u> Krūtinės skausmas, nemalonus pojūtis krūtinėje, skausmas #, negalavimas # <u>Reti</u> Troškinimas, karščio pojūtis #
Tyrimai	<u>Nedažni</u> Padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs TNS # <u>Reti</u> Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinofosfokinazės aktyvumas kraujyje*.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	<u>Nedažni</u> Sumušimas #

*Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką.

** Skubaus gydymo reikalaujantis neinfekcinės kilmės viduriavimas ir kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai jungtinių 3 fazės tyrimų metu dažniau pasireiškė pacientams, kartu vartojusiems kolchicino

***Žr. 5.1 skyrių apie podagros priepuolių dažnį atskirų 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu

#Nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinio saugumo tyrimų metu

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką febeksostato sukeltos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką pasitaikė retai. Stivenso-Džonsono sindromui ir toksinei epidermio nekrolizei būdingas progresuojantis pūslelinis odos išbėrimas arba gleivinės pažeidimas ir akių sudirginimas. Febeksostato sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti šiais simptomais: infiltraciniu makulopapuliniu odos išbėrimu, išplitusiu arba eksfoliaciniu išbėrimu, taip pat odos pažeidimais, veido edema, karščiavimu, kraujo pokyčiais (trombocitopenija) ir eozinofilija, vieno ar kelių organų pažeidimais (kepenų arba inkstų, įskaitant tubulointerstininį nefritą) (žr. 4.4 skyrių).

Dažnai pasitaikė podagros paūmėjimas, pasireiškęs greitai po gydymo pradžios pirmaisiais gydymo mėnesiais. Vėliau podagros priepuolių dažnis mažėja. Rekomenduojama taikyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Pacientams, pavartojusiems per daug vaisto, taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai podagrai gydyti, šlapimo rūgšties sintezę slopinantys vaistai, ATC kodas – M04AA03

Veikimo mechanizmas

Šlapimo rūgštis yra purino metabolizmo žmogaus organizme galutinis produktas; jis susidaro šia seka: hipoksantinas → ksantinas → šlapimo rūgštis. Abi sekos reakcijas katalizuoja ksantino oksidazė (KO). Febeksostatas yra 2-ariltiazolio darinys, kurio gydomasis poveikis mažinant šlapimo rūgšties kiekį serume pasireiškia dėl selektyvaus KO slopinimo. Febeksostatas yra stiprus nepurininis selektyvusis KO inhibitorius (NP SKOI), kurio slopinamoji Ki vertė *in vitro* yra mažesnė už vieną nanomolį. Nustatyta, kad febeksostatas stipriai slopina abi KO formas: oksiduotąją ir redukuotąją. Terapinės febeksostato koncentracijos neslopina kitų purino arba pirimidino metabolizme dalyvaujančių fermentų: guanino deaminazės, hipoksantinguanino fosforiboziltransferazės, orotato fosforiboziltransferazės, orotidino monofosfato dekarboksilazės arba purino nukleozido fosforilazės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ADENURIC veiksmingumas nustatytas trijų 3 fazės pagrindinių tyrimų (du pagrindiniai APEX ir FACT tyrimai, papildomas CONFIRMS tyrimas aprašyti žemiau) metu, kuriuose dalyvavo 4101 pacientas, sergantis hiperurikemija ir podagra. Abiejų pagrindinių 3 fazės tyrimų metu nustatyta, kad ADENURIC geriau sumažina ir palaiko šlapimo rūgšties kiekį serume, lyginant su alopurinoliu.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis APEX ir FACT tyrimuose buvo pacientų santykis, kuriems ne mažiau kaip per 3 kasmėnesinius vizitus šlapimo rūgšties kiekis serume buvo < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). Papildomo 3 fazės CONFIRMS tyrimo, kurio rezultatai gauti po ADENURIC registracijos buvo pirmą kartą paskelbti, pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija paskutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl. Šiuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems persodinti organai (žr 4.2 skyrių).

APEX tyrimas: alopurinolio ir placebo kontroliuojamas febeksostato veiksmingumo tyrimas (angl. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 28 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyti vienas tūkstantis septyniasdešimt du pacientai (1072): placebo grupę (n=134), ADENURIC 80 mg per parą grupę (n=267), ADENURIC 120 mg per parą grupę (n=269), ADENURIC 240 mg per parą (n=134) arba alopurinolio grupę (300 mg per parą, (n=258) buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo ≤ 1,5 mg/dl, o 100 mg per parą [n=10] buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo > 1,5 mg/dl, bet ≤ 2,0 mg/dl). Kaip saugumo įvertinimo dozė buvo naudojama dviejų šimtų keturiasdešimties mg febeksostato dozė (dukart didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę).

APEX tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem ADENURIC 80 mg per parą ir ADENURIC 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) dozėmis, sumažinant šlapimo rūgšties serume (sŠR) kiekį žemiau 6 mg/dl (357 µmol/l) ribos (žr. 2 lentelę ir 1 pav.).

FACT tyrimas: alopurinolio kontroliuojamas febeksostato tyrimas (angl. Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 52 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyta septyni šimtai šešiasdešimt pacientų (760): ADENURIC 80 mg per parą grupę (n=256), ADENURIC 120 mg per parą grupę (n=251) arba alopurinolio 300 mg per parą grupę (n=253).

FACT tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem ADENURIC 80 mg per parą ir ADENURIC 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg doze, sumažinant sŠR kiekį žemiau 6 mg/dl (357 µmol/l) ribos.

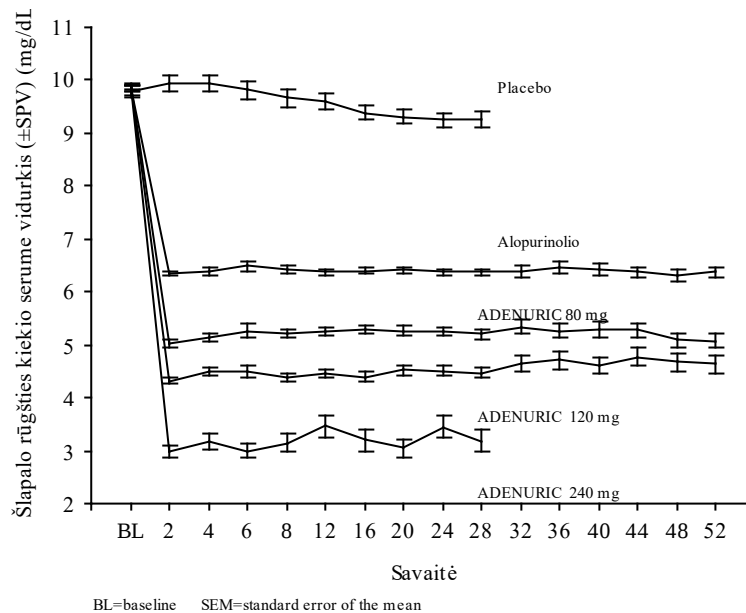
2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

2 lentelė
Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)
per paskutinius tris kasmėnesinius vizitus

Tyrimas	ADENURIC 80 mg per parą	ADENURIC 120 mg per parą	Alopurinolis 300 / 100 mg per parą ¹
APEX (28 sav.)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 sav.)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Susumuoti rezultatai	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)
¹ pacientų, vartojusių 100 mg per parą dozę (n=10, tai pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume > 1,5, bet ≤ 2,0 mg/dl) ir 300 mg per parą dozę (n=509) rezultatai buvo analizuojami bendrai. * p < 0,001 palyginti su alopurinoliu, # p < 0,001 palyginti su 80 mg			

ADENURIC mažino šlapimo rūgšties kiekį serume greitai ir nuolat. Šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjimas < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) nustatytas per 2 savaitės vizitą ir išsilaikė viso tyrimo metu. Pagrindžiamųjų 3 fazės tyrimų metu nustatyti šlapimo rūgšties serume vidurkio pokyčiai per ilgą laiką pavaizduoti 1 pav.

1 pav. Apibendrinti jungtinių pagrindinių 3 fazės tyrimų vidutinio šlapimo rūgšties kiekio serume rezultatai



Pastaba: 509 pacientai vartojo 300 mg alopurinolio per parą; 10 pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo $> 1,5$, bet $\leq 2,0$ mg/dl, vartojo 100 mg per parą dozę. (10 pacientų iš 268 APEX tyrimo pacientų). Febuksostato saugumui įvertinti buvo naudojama 240 mg dozė, kuri yra dvigubai didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę.

CONFIRMS tyrimas buvo 3 fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamas 26 savaičių trukmės tyrimas siekiant nustatyti febeksostato 40 mg ir 80 mg dozių saugumą ir veiksmingumą palyginti su 300 mg arba 200 mg alopurinolio doze sergantiems podagra ir hiperurikemija. Tirti 2692 pacientai: ADENURIC 40 mg per parą ($n=757$), ADENURIC 80 mg per parą ($n=756$) arba alopurinolis 300/200 mg per parą ($n=756$). Mažiausiai 65% pacientų buvo nustatytas lengvas arba vidutinis inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-89 ml/min.). Podagros priepuolio profilaktika buvo privaloma 26 savaites.

Pacientai, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija galutinio vizito metu buvo $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), sudarė 45% febeksostato 40 mg grupėje, 67% - febeksostato 80 mg grupėje, 42% alopurinolio 300/200 mg grupėje.

Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, pagrindinė vertinamoji baigtis

APEX tyrimo metu buvo vertinamas vaisto veiksmingumas 40 pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi (t. y., kai pradinis kreatinino klirensas $< 1,5$ mg/dl, bet $\leq 2,0$ mg/dl). Inkstų veiklos sutrikimu sergantiems pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu pateko į alopurinolio grupę, buvo skiriama 100 mg vaisto dozė per parą. ADENURIC grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis konstatuota 44% (80 mg per parą), 45% (120 mg per parą) ir 60% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 0% alopurinolio 100 mg per parą ir placebo grupėmis.

Procentinės šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimo išraiškos kliniškai reikšmingų skirtumų sveikiems asmenims, nepriklausomai nuo jų inkstų būsenos, nenustatyta (58% pacientų, kurių inkstų veikla normali ir 55% pacientų, kurių inkstų veikla stipriai sutrikusi).

CONFIRMS tyrime buvo numatyta prospektyvi pacientų su podagra ir inkstų veiklos sutrikimu analizė; nustatyta, kad febeksostatas buvo reikšmingai veiksmingesnis mažinant šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume iki < 6 mg/dl palyginti su 300/200 mg alopurinolio paros doze tiems pacientams, kurie sirgo podagra ir lengvu arba vidutiniu sunkumu inkstų veiklos sutrikimu (65% tirtų pacientų).

Pacientų, kurių sŠR ≥ 10 mg/dl, pogrupio pagrindinė vertinamoji baigtis

Maždaug 40% pacientų (abiejuose APEX ir FACT tyrimuose) pradinis sŠR buvo ≥ 10 mg/dl. Šio pogrupio ADENURIC grupėje pagrindinė vertinamoji baigtis (sŠR < 6 mg/dl bent trijų apsilankymų metu) konstatuota 41% (80 mg per parą), 48% (120 mg per parą) ir 66% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 9% alopurinolio 300 mg/100 mg per parą ir 0% placebo grupėmis.

CONFIRMS tyrime pasiekusių pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (sŠR kiekį $< 6,0$ mg/dl baigiamojo apsilankymo metu) pacientų, kurių šlapimo rūgšties išeities kiekis kraujo serume buvo ≥ 10 mg/dl, dalis buvo 49% (125/254) vartojusių febeksostato 80 mg dozę vieną kartą per parą grupėje ir 31% (72/230) vartojusių alopurinolio 300/200 mg dozę vieną kartą per parą grupėje.

Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas

APEX tyrimas: 8 savaitių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (28%), 300 mg alopurinolio doze (23%) ir placebo (20%). Priepuoliai dažnėjo profilaktikos laikotarpiu, po to palengva retėjo. Tarp 8 ir 28 savaitės priepuoliai buvo gydyti 46-55% pacientų. Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (24-28 savaitę) stebėti 15% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 14% (alopurinolio 300 mg dozė), 20% (placebo) pacientų.

FACT tyrimas: 8 savaitių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (22%), 300 mg alopurinolio doze (21%). Po 8 savaitių profilaktikos laikotarpio priepuolių dažnumas padidėjo, po to palengva retėjo (8-52 savaitę podagros priepuoliai gydyti nuo 64% iki 52% pacientų). Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (49-52 savaitę) stebėti 6-8% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 11% (alopurinolio 300 mg dozė) pacientų.

Pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros priepuolius (APEX ir FACT tyrimų metu), santykis buvo mažesnis grupėse, kuriose pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl arba $< 4,0$ mg/dl, palyginti su grupe, kurioje pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo $\geq 6,0$ mg/dl per paskutines 32 gydymo periodo savaites (intervalais nuo 20 savaitės iki 24 savaitės ir nuo 49 savaitės iki 52 savaitės).

CONFIRMS tyrimo metu dalis pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros paūmėjimą (nuo pirmos dienos iki 6 mėnesio imtinai), sudarė 31% febeksostato 80 mg dozės grupėje ir 25% alopurinolio grupėje. Podagros paūmėjimo gydymo dažnumas pacientų, vartojusių febeksostato 80 mg ir 40 mg dozes, grupėse nesiskyrė.

Ilgalaikiai atvirieji testiniai tyrimai

EXCEL tyrimas (C02-021): šis tyrimas buvo 3 fazės trijų metų atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, alopurinoliu kontroliuojamas saugumo pratęsimo tyrimas su pacientais, užbaigusiais pagrindinius 3 fazės tyrimus (APEX arba FACT). Tyrime iš viso dalyvavo 1086 pacientai: Adenuric 80 mg per parą (n=649), Adenuric 120 mg per parą (n=292) ir alopurinolis 300/100 mg per parą (n=145). Apie 69% pacientų nereikėjo jokių keitimų pasiekiant galutinį stabilų gydymą. Iš tyrimo buvo išbraukiami pacientai, kurių sŠR tris kartus iš eilės buvo $> 6,0$ mg/dl.

Šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume buvo palaikomas stebėjimo metu (tai yra 91-93% pacientų, kurių pradinis gydymas buvo atitinkamai 80 mg ir 120 mg febeksostato, sŠR buvo < 6 mg/dl 36-tą gydymo mėnesį).

Trijų metų duomenys parodė, kad podagros priepuolių sumažėja praktiškai mažiau nei 4% pacientų, kuriems reikalingas priepuolių gydymas (t.y. daugiau nei 96% pacientų nereikėjo gydyti priepuolių) 16-24 ir 30-36 mėnesį. Baigiamojo apsilankymo metu 46% ir 38% pacientų, kurie baigiamojo stabilaus gydymo metu atitinkamai vartojo 80 mg arba 120 mg febeksostato per parą, buvo pilnai išnykę palpuojami tofusai, palyginti su jų pradine būkle.

FOCUS tyrimas (TMX-01-005) buvo 5 metų trukmės 2 fazės atvirasis, daugiacentris saugumo tyrimas su pacientais, kurie užbaigė febeksostato 4 savaitių dvigubai aklą vartojimą tyrime TMX-00-004.

Tyrimė dalyvavo 116 pacientų, iš pradžių vartojusių 80 mg febeksostato per parą. 62% pacientų, siekiant palaikyti sŠR < 6 mg/dl koncentraciją jokios dozės korekcijos nereikėjo, 38% pacientų dozė reikėjo koreguoti, kad būtų pasiekta galutinė stabili dozė.

Vartojant bet kurią febeksostato dozę pacientų, kurių kraujyje šlapimo rūgšties koncentracija buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) galutinio apsilankymo metu, dalis buvo didesnė negu 80% (81-100%).

3 fazės klinikinių tyrimų metu buvo stebimi lengvi kepenų funkcijos tyrimų sutrikimai pacientams, gydytiems febeksostatu (5,0%). Šie rodikliai buvo panašūs į rodiklius, kurie buvo užfiksuoti alopurinoliui (4,2%) (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėtas TSH padidėjimas (> 5,5 μIU/ml) ilgą laiką gydant pacientus febeksostatu (5,5%) ir gydant alopurinoliu (5,8%) ilgalaikių atvirų testinių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikiai poregistraciniai klinikiniai tyrimai

IV fazės CARES tyrimas buvo daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, ne mažesės naudos tyrimas, atliktas siekiant įvertinti febeksostato ir alopurinolio vartojimo išėtis pacientams, sergantiems podagra ir sunkia kardiovaskuline liga, įskaitant miokardo infarktą (MI), hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos, širdies vainikinių arba smegenų kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūras, insultą, hospitalizaciją dėl praeinančio smegenų išemijos priepuolio, periferinių kraujagyslių ligą arba cukrinį diabetą su smulkiųjų arba stambiųjų kraujagyslių pažeidimu. Norint pasiekti, kad sŠR būtų mažesnis negu 6 mg/dl, febeksostato dozė buvo didinama nuo 40 mg iki 80 mg (atsižvelgiant į inkstų funkciją), o alopurinolio dozė buvo didinama po 100 mg nuo 300 mg iki 600 mg pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvas funkcijos sutrikimas, bei nuo 200 mg iki 400 mg pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo.

CARES pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo didžiojo nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio (*angl.: major adverse cardiovascular events (MACE)*), tai yra nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, mirties dėl kardiovaskulinės ligos arba nestabiliosios krūtinės anginos su neatidėliotina širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra, pasireiškimo. Vertinamosios baigtys (pirminė ir antrinė) buvo analizuojamos pagal numatytą gydyti pacientų populiacijos (*angl.: intention-to-treat, ITT*) analizę, įskaitant visus tiriamuosius, paskirstytus atsitiktinės atrankos būdu ir pavartojusius mažiausiai vieną dvigubai koduoto tyrimo vaistinio preparato dozę.

Iš viso 56,6 % pacientų anksčiau laiko nutraukė gydymą ir 45 % atvyko ne į visus tyrimo vizitus. Iš viso stebėta 6190 pacientų, jų stebėjimo mediana - 32 mėn., febeksostato grupės pacientų (n = 3098) ekspozicijos mediana buvo 728 dienos, alopurinolio grupės pacientų - 719 dienų (n = 3092).

Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis (MACE) febeksostato ir alopurinolio gydymo grupėse buvo panaši (atitinkamai 10,8% ir 10,4% pacientų; RS 1,03; abipusis pakartotinis 95% PI 0,89 - 1,21). Analizuojant MACE komponentus, mirties dėl kardiovaskulinės ligos atvejų dažnis febeksostato grupėje, palyginti su alopurinoliu, buvo reikšmingai didesnis (4,3%, palyginti su 3,2% pacientų; RS 1,34; 95% PI 1,03-1,73). Kitų MACE reiškinų dažnis febeksostato ir alopurinolio grupėse buvo panašus: nemirtino MI (3,6%, palyginti su 3,8% pacientų; RS 0,93; 95% PI 0,72-1,21), nemirtino insulto (2,3% palyginti su 2,3% pacientų, RS 1,01, 95% PI 0,73-1,41) ir neatidėliotina revaskuliarizacijos procedūra dėl nestabiliosios krūtinės anginos (1,6%, palyginti su 1,8% pacientų; RS 0,86; 95% PI 0,59-1,26). Bet kokios priežasties sukeltas mirtingumas taip pat buvo reikšmingai didesnis gydant febeksostatu palyginti su alopurinoliu (7,8%, palyginti su 6,4% pacientų; RS 1,22; 95% PI 1,01 - 1,47), kurį daugiausia nulėmė didesnis mirties atvejų skaičius dėl kardiovaskulinių ligų (žr. 4.4 skyrių).

Sprendimo hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, dėl nesusijusios su išemija širdies aritmijos, venų tromboembolijos reiškinų bei dėl praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio dažnis buvo panašus vartojant febeksostato ir alopurinolio.

FAST tyrimas buvo prospektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, koduotos baigties palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo palyginamas febeksostato ir alopurinolio vartojimo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai lėtine hiperurikemija sergantiems pacientams (sąlygomis, kai jau pasireiškia uratų nuosėdos) ir rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai veiksnys (pvz., 60 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas širdies-kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys). Tinkami pacientai prieš

atsitiktinį imčių paskirstymą buvo gydomi alopurinoliu, prireikus dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, Europos priešreumatinės lygos (angl. sutr.: *EULAR*) rekomendacijas ir patvirtintą dozavimą. Įvadinės alopurinolio fazės pabaigoje, pacientai, kurių sŠR koncentracija buvo $<0,36$ mmol/l (<6 mg/dl), arba kurie vartojo didžiausią toleruojamą arba didžiausią leistiną alopurinolio dozę, santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes gydytis febeksostatu arba alopurinoliu. FAST tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki bet kokio pirmojo įvykio, įtraukto į APTC (angl.: *Anti-Platelet Trialists Collaboration*) sudėtinę baigtį, pasireiškimo, kuris apėmė: 1) hospitalizaciją dėl nemirtino miokardo infarkto/teigiamą ūminio koronarinio sindromo (ŪKS, angl. sutr.: ACS) biomarkerį; 2) nemirtiną insultą; 3) mirtį dėl širdies-kraujagyslių įvykio. Pirminė analizė buvo pagrįsta gydymo metodu (GM).

Atsitiktinai buvo suskirstyti iš viso 6128 pacientai: 3063 gydymui febeksostatu, 3065 gydymui alopurinoliu.

Pirminės gydymo trukmės analizės metu nustatyta, kad febeksostato poveikis buvo ne mažesnis už alopurinolio pagal pirminės vertinamosios baigties dažnį, pasireiškusį 172 vartojusiems febeksostatą pacientams (1,72/100 paciento metų), palyginti su 241 vartojusiu alopurinolį pacientu (2,05/100 paciento metų), koreguotas RS 0,85 (95% PI: 0,70, 1,03), $p<0,001$). Gydymo trukmės pirminės vertinamosios baigties analizė pacientų, kurie anamnezėje nurodo persirgtą miokardo infarktą, insultą arba ŪKS, pogrupyje reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta: febeksostato grupėje buvo 65 (9,5 %), alopurinolio grupėje 83 (11,8 %) pacientai; koreguotas RS 1,02 (95 % PI: 0,74–1,42); $p=0,202$.

Gydymas febeksostatu nebuvo susijęs su padidėjusiu mirčių dėl kardiovaskulinių reiškinių ar dėl bet kokios priežasties mirčių dažnumu nei visose grupėse apskritai, nei pacientų, kurie anksčiau persirgo miokardo infarktu, insultu ar ŪKS, pogrupyje. Apskritai, febeksostato grupėje buvo mažiau mirčių (62 mirtys dėl kardiovaskulinių reiškinių ir 108 mirtys dėl visų priežasčių) nei alopurinolio grupėje (82 mirtys nuo kardiovaskulinių reiškinių ir 174 mirtys dėl visų priežasčių).

Gydant febeksostatu, šlapimo rūgšties kiekis sumažėjo labiau, nei gydant alopurinoliu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikiems asmenims febeksostato maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas, kurį koordinuotai sistemoje riboja koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) didėjo proporcingai dozei po vienos ir kartotinių 10 mg – 120 mg dozių suvartojimo. Vartojant 120 mg – 300 mg febeksostato dozes, AUC didėjo greičiau, nei proporcingai dozei. Vartojant 10 mg – 240 mg dozes kas 24 valandas vaisto kaupimosi nepastebėta. Febeksostato tariamasis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka apytiksliai 5–8 val.

Gyventojų grupių farmakokinetinės/farmakodinaminės analizės atliktos su 211 pacientų, sergančių hiperurikemija ir podagra, kurie buvo gydomi ADENURIC 40–240 mg per parą. Iš esmės, šių analizių pateikti febeksostato farmakokinetiniai parametrai atitinka su sveikais asmenimis gautus rezultatus. Tai rodo, kad sveikiems asmenims nustatytus farmakokinetinius/farmakodinaminius vertinimus galima taikyti ir podagra sergantiems ligoniams.

Absorbcija

Febeksostatas absorbuojamas greitai (t_{max} yra 1,0–1,5 val) ir gerai (ne mažiau 84%). Po vienos ar kartotinių per burną vieną kartą per parą vartojamų 80 mg ir 120 mg dozių, C_{max} yra atitinkamai maždaug 2,8–3,2 µg/ml ir 5,0–5,3 µg/ml. Febeksostato, vartojamo tabletėmis, absoliutaus biologinio prieinamumo tyrimų neatlikta.

Po kartotinių vieną kartą per parą per burną vartojamų 80 mg dozių C_{max} sumažėjo 49%, o AUC – 18%; po vienos 120 mg dozės, vartojamos su riebiu maistu šie parametrai atitinkamai sumažėjęs 38% ir 16%. Kliniškai reikšmingo procentinio šlapimo rūgšties koncentracijos serume pokyčio tyrimų metu nenustatyta (vartojant 80 mg kartotinę dozę). Tad ADENURIC galima vartoti neatsižvelgiant į valgį.

Pasiskirstymas

Febeksostato tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) yra 29 – 75 l po 10–300 mg dozių suvartojimo per burną. Maždaug 99,2% febeksostato rišasi su plazmos baltymais (daugiausia su albuminu); šis kiekis nekinta, nepriklausomai nuo koncentracijos, kuri

pasiekama vartojant 80 mg ir 120 mg dozes. Apie 82% – 91% aktyviųjų metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Febuksostatas daugiausia metabolizuojamas konjugacijos būdu per uridino difosfato gliukuroniltransferazės (UDGT) fermentų sistemą ir oksidacijos būdu per citochromo P450 (CYP) sistemą. Identifikuoti penki farmakologiškai aktyvūs hidroksiliniai metabolitai, kurių trys randami žmonių plazmoje. *In vitro* tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad šiuos oksidacinius metabolitus daugiausia formuoja CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 arba CYP2C9, o febeksostato gliukoronidą daugiausia formuoja UGT 1A1, 1A8 ir 1A9.

Eliminacija

Febuksostatas šalinamas per kepenis ir per inkstus. Per burną suvartojus 80 mg ^{14}C pažymėtą febeksostato dozę, maždaug 49% suvartotos dozės rasta šlapime nepakitusio febeksostato pavidalu (3%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (30%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (13%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (3%). Be išsiskyrimo su šlapimu, maždaug 45% suvartotos dozės rasta išmatose nepakitusio febeksostato pavidalu (12%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (1%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (25%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (7%).

Inkstų pažeidimas

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų pažeidimu, pavartojus kartotines 80 mg ADENURIC dozes, febeksostato $C_{\max}$ nepakito ir atitiko koncentraciją, nustatytą inkstų ligomis nesergantiems asmenims. Bendrasis febeksostato AUC vidurkis, kuris pacientų, nesergančių inkstų ligomis grupėje yra 7,5 $\mu\text{g h/ml}$, sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų grupėje padidėjo 1,8 kartus iki 13,2 $\mu\text{g val/ml}$. Aktyviųjų metabolitų $C_{\max}$ padidėjo 2 kartus, o AUC – 4 kartus. Tačiau pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasė pagal Child-Pugh) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh) kepenų veiklos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg ADENURIC dozes, febeksostato ir jo metabolitų $C_{\max}$ ir AUC reikšmingai nepakito, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C klasė pagal Child Pugh) tyrimų neatlikta.

Amžius

Senyviems pacientams, per burną vartojusiems kartotines ADENURIC dozes, reikšmingų febeksostato arba jo metabolitų AUC pokyčių, palyginti su jaunesniais sveikais asmenimis, nenustatyta.

Lytis

Moterų, per burną vartojusių kartotines ADENURIC dozes $C_{\max}$ buvo 24%, o AUC 12% didesnės, nei vyrų. Tačiau atmetus kūno masės įtaką, abiejų lyčių $C_{\max}$ ir AUC buvo panašios. Dėl lyties dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis dažniausiai pastebėtas tik tada, kai ekspozicija viršydavo maksimalią ekspoziciją žmogui.

Su žiurkėmis atliktų modeliavimo ir imitacijos tyrimų duomenys rodo, kad duodant febeksostato su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų klinikinė dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau palyginti su ankstesne doze norint išvengti galimų kraujo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

Žiurkių patinams statistiškai reikšmingai padaugėjo šlapimo pūslės navikų (pereinamųjų ląstelių papilomų ir karcinomų) tik esant ksantino akmenų ir vaistą skiriant didelėmis dozėmis, maždaug 11 kartų didesnėmis už ekspoziciją žmogui. Kitų tipų navikų atsiradimo dažnio reikšmingo padidėjimo pelių ir žiurkių patinams ir patelėms nepastebėta. Nuspręsta, kad šie rezultatai susiję su rūšims būdingu purino metabolizmu bei šlapimo sudėtimi ir klinikiniam vartojimui reikšmės neturi.

Standartinių genotoksinio poveikio testų duomenys biologiškai reikšmingo genotoksinio febuksostato poveikio neparodė.

Nustatyta, kad per burną vartojamos iki 48 mg/kg per parą febuksostato dozės žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ir dauginimosi funkcijai įtakos neturi.

Neįrodyta, kad febuksostatas kenkia vaisingumui, turi teratogeninį poveikį ar kenkia vaisiui. Didelės (maždaug 4,3 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui) dozės turėjo toksinį poveikį vaikingoms žiurkių patelėms, dėl kurio sumažėjo jauniklių išgyvenamumo indeksas ir sulėtėjo jų vystymasis. Teratologiniai tyrimai su vaikingomis žiurkių patelėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 4,3 kartus didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, ir su vaikingomis triušėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 13 kartų didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, teratogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozės monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangą

Dažai „Opadry II“, geltoni, 85F42129, kuriuose yra:
polivinilo alkoholio,
titano dioksido (E171),
makrogolio 3350,
talko,
geltonojo geležies oksido (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrios (aclar plėvelės/PVC/aliuminio arba PVC/PE/PVDC/aliuminio) lizdinės plokštelės, kuriose yra po 14 tablečių.

ADENURIC 80 mg tiekiamas pakuotėse po 14, 28, 42, 56, 84 arba 98 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. balandžio 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. gruodžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADENURIC 120 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 120 mg feboksostato (*Febuxostatum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

vienoje tabletėje yra 114,75 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Gelsvos arba geltonos plėvele dengtos kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „120“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ADENURIC skirtas lėtinės hiperurikemijos būklių, kurių metu jau yra uratų nuosėdų (įskaitant buvusius ar esančius podagrinius mazgelius ir (ar) podagrinių artritą), gydymui.

ADENURIC skirtas suaugusiųjų hiperurikemijos, atsirandančios dėl kraujo sistemos piktybinių ligų gydymo chemoterapija, profilaktikai ir gydymui esant vidutinei ar didelei naviko lizės sindromo (NLS) rizikai.

ADENURIC skirtas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Podagra: Rekomenduojama per burną vartojamo ADENURIC dozė yra 80 mg, vartojama kartą per parą nepriklausomai nuo valgio. Jeigu po 2–4 gydymo savaičių šlapimo rūgšties serume yra > 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), galima skirti 120 mg ADENURIC per parą.

ADENURIC veikia pakankamai greitai; šlapimo rūgšties kiekio serume tyrimą galima pakartoti po 2 savaičių. Gydymo tikslas yra sumažinti ir palaikyti šlapimo rūgšties kiekį serume mažesnį kaip 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Ne mažiau kaip 6 mėnesius patartina atlikti podagros paūmėjimo profilaktiką (žr. 4.4 skyrių).

Naviko lizės sindromas: rekomenduojama geriamoji ADENURIC dozė yra 120 mg kartą per parą, neatsižvelgiant į valgymą.

ADENURIC vartojimą reikia pradėti 2 dienas prieš pradedant gydymą citotoksinais vaistais ir tęsti bent 7 dienas; tačiau, vertinant pagal klinikinę būklę, chemoterapijos trukmę, gydymas gali būti pratęstas iki 9 dienų.

Senyviems žmonėms

Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų pažeidimas

Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų veiklos sutrikimu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min), nėra pakankamai įvertintas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų veiklos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Febuksostato veiksmingumo ir saugumo tyrimų pacientams, sergantiems sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C pagal Child Pugh klasifikaciją), neatlikta.

Podagra. Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos sutrikimu, rekomenduojama vaisto dozė yra 80 mg. Apie pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu, gydymą duomenys yra riboti.

Naviko lizės sindromas. III fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime (FLORENCE) į tyrimą neįtraukti tik pacientai su sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu. Įtrauktiems į tyrimą pacientams dozė, atsižvelgiant į kepenų funkciją, nebuvo koreguojama.

Vaikų populiacija

ADENURIC vartojimo jaunesniems kaip 18 metų vaikams saugumas ir veiksmingumas nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

ADENURIC galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai išvardyti 6.1 skyriuje (taip pat žr. 4.8 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Lėtinės hiperurikemijos gydymas

Pacientus, kurie jau sirgo sunkiomis širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., miokardo infarktu, insultu arba nestabilia krūtinės angina), vaistinio preparato kūrimo laikotarpiu ir poregistracinio tyrimo (CARES) metu, gydant febeksostatu, palyginti su alopurinoliu, pastebėta daugiau mirtinų kardiovaskulinės sistemos reiškinių.

Tačiau vėlesnio poregistracinio tyrimo (FAST) metu, vertinant tiek mirtinų, tiek ir nemirtinų kardiovaskulinių reiškinių dažnį, febeksostatas nebuvo prastesnis už alopurinolį.

Šios grupės pacientus reikia gydyti laikantis didesnio atsargumo, jų būklę reikia reguliariai kontroliuoti. Daugiau informacijos apie febeksostato saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai žr. 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Hiperurikemijos profilaktika ir gydymas, esant NLS (Naviko lizės sindromo) rizikai

Pacientams, kuriems taikoma chemoterapija dėl piktybinių kraujodaros navikų, ir kuriems naviko lizės sindromo rizika vertinama kaip vidutinė ar didelė, gydymas ADENURIC skiriamas stebint širdies veiklą, atitinkamai pagal klinikinę būklę.

Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

Vaistiniam preparatui patekus į rinką retai pasitaikė sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant gyvybei pavojingus Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką. Dažniausiai šių reakcijų pasitaikė pirmaisiais gydymo febeksostatu mėnesiais. Kai kuriems iš šių pacientų pasireiškė inkstų veiklos sutrikimai ir (arba) jiems anksčiau buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas alopurinoliui. Kai kuriais atvejais sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant reakciją į vaistą su eozinofiliją ir sisteminius (bendrąsiais) simptomais

(DRESS), kurios buvo susijusios su karščiavimu, hematologiniais, inkstų arba kepenų veiklos pakitimais.

Pacientus reikia įspėti apie tokių reakcijų požymius ir simptomus, juos reikia atidžiai stebėti dėl alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pastebėjus sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, požymių, febeksostato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, nes laiku nutraukus gydymą prognozė yra geresnė. Jeigu pacientui pasireiškė alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, tokiems pacientams atnaujinti gydymą febeksostatu draudžiama.

Ūmūs podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Negalima pradėti gydymo febeksostatu, kol visiškai nenurimo podagros priepuolis. Podagros priepuoliai gali ištikti gydymo pradžioje dėl pakitusio šlapimo rūgšties kiekio serume, nes tirpinami uratai, susikaupę audiniuose (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Gydymo febeksostatu pradžioje patartina atlikti ne trumpesnę kaip 6 mėnesių paūmėjimų profilaktiką nesteroidiniu vaistu nuo uždegimo (NSVNU) arba kolchicinu (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydymo febeksostatu metu ištinka podagros priepuolis, gydymo nutraukti nereikia. Podagros priepuolį reikia gydyti konkrečiam pacientui tinkamomis priemonėmis. Nuolatinis febeksostato vartojimas mažina podagros priepuolių dažnį ir intensyvumą.

Ksantino nusėdimas

Pacientams, kuriems uratų susidarymo greitis žymiai padidėjęs (pvz., dėl piktybinės ligos ar jos gydymo, sergant *Lesch-Nyhan* sindromu), retais atvejais ksantino kiekis šlapime gali padidėti tiek, kad šlapimo takuose gali susidaryti jo nuosėdų. Pagrindiniame klinikiniam ADENURIC tyrime pacientams su naviko lizės sindromu minėto reiškinių nestebėta. Kadangi pacientų, sergančių *Lesch-Nyhan* sindromu, gydymo patirties febeksostatu nėra, jų gydyti šiuo vaistu nerekomenduojama.

Merkaptopurinas/azatioprinas

Febeksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merkaptopuriną/azatiopriną, nes febeksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merkaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Kai toks derinys neišvengiamas, merkaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Pacientus reikia atidžiai stebėti ir merkaptopurino/azatioprino dozę palengva pritaikyti vertinant terapinį atsaką ir galimo toksinio poveikio pradžią.

Organų transplantacijos recipientai

Kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties organų transplantacijos recipientams nėra, febeksostato vartoti šiems pacientams nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Teofilinas

Kartu skiriant 80 mg febeksostato ir 400 mg vienkartinę dozę teofilino sveikiems asmenims, kokia nors farmakokinetinė sąveika nenustatyta (žr. 4.5 skyrių). 80 mg febeksostato galima skirti teofilinu gydomiems pacientams be teofilino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo pavojaus. Duomenų 120 mg febeksostato dozei nėra.

Kepenų sutrikimai

Jungtinio trečiosios fazės klinikinio tyrimo metu febeksostatą vartojusiems pacientams nustatyta nedidelių kepenų funkcijos tyrimų pakitimų (5,0%). Prieš pradėdant gydymą febeksostatu, rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimą ir, atsižvelgiant į klinikinės aplinkybes, periodiškai jį kartoti vėliau (žr. 5.1 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai

Ilgalaikių atvirųjų tyrimų metu nustatytas SSH kiekio padidėjimas ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) pacientams, ilgą laiką vartojusiems febeksostato (5,5%). Pacientams, kurių skydliaukės veikla sutrikusi, febeksostatą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Laktozė

Febuksostato tabletėse yra laktozės. Pacientams, turintiems retų paveldimų galaktozės netoleravimo sutrikimų, Lapp laktazės nepakankamumą arba gliukozės ir galaktozės malabsorbciją, šio vaisto vartoti negalima.

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Merkaptopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febuksostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febuksostatas gali didinti minėtų vaistų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų miotoksiškumą.

Vartojant kartu febuksostato merkaptopurino/azatioprino dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Siūlomo dozės koregavimo, kuris buvo pagrįstas ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos duomenų analize, adekvatumas buvo patvirtintas klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais, vartojusiais vien azotiaprino 100 mg dozę ir sumažintą azotioprino (25 mg) dozę derinyje su febuksostatu (40 mg arba 120 mg), rezultatais.

Febuksostato sąveikos su citotoksine chemoterapija tyrimų neatlikta.

Febuksostato 120 mg per parą, naviko lizės sindromo pagrindinio tyrimo metu, buvo skiriama įvairių chemoterapinių vaistų, įskaitant gydymą monokloniniais antikūnais, režimu. Tačiau vaisto-vaisto sąveika ir vaisto-ligos sąveika nebuvo tirta. Todėl negalima atmesti galimos sąveikos su bet kokiais vartojamais citotoksinais vaistiniais preparatais.

Roziglitazonas/CYP2C8 substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad febuksostatas yra silpnas CYP2C8 inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kuriems buvo skiriama 120 mg febuksostato kartą per parą ir 4 mg vienkartinę roziglitazono dozę, poveikio roziglitazono ir jo metabolito N-desmetilroziglitazono farmakokinetikai nenustatyta, kas rodo, kad roziglitazonas *in vivo* neslopina fermento CYP2C8 aktyvumo. Vadinasi, vartojant febuksostatą su roziglitazonu ar kitais CYP2C8 metabolizuojamais vaistiniais preparatais, jų dozių korekcija nebūtina.

Teofilinas

Buvo atliktas tyrimas su sveikais žmonėmis, kurio tikslas nustatyti, ar dėl KO slopinimo gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje (kadangi tokia sąveika buvo nustatyta su kitais KO inhibitoriais).

Tyrimo rezultatai parodė, kad skiriant 80 mg febuksostato kartą per parą ir 400 mg teofilino vienkartinę dozę, kokio nors poveikio teofilino farmakokinetikai ar saugumui nėra. Todėl kartu skiriant 80 mg febuksostato ir teofilino specialių atsargumo priemonių imtis nebūtina. 120 mg febuksostato dozei duomenų nėra.

Naprosenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

Febuksostato metabolizmas priklauso nuo uridino gliukuronoziltransferazės (UGT) fermentų. Todėl vaistiniai preparatai, slopinantys konjugaciją su gliukurono rūgštimi (pvz., NSVNU ir probenecidas), teoriškai gali turėti poveikį febuksostato šalinimui. Sveikiems asmenims, kartu vartojusiems febuksostato ir naprokseno 250 mg du kartus per parą, padidėjo febuksostato ekspozicija (C_{max} 28%, AUC 41%, o $t_{1/2}$ 26%). Klinikinių tyrimų metu naprokseno arba kitų NSVNU/Cox-2 inhibitorių vartojimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Febuksostatą galima vartoti kartu su naproksenu; febuksostato arba naprokseno dozių koreguoti nereikia.

Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

Stiprūs UGT fermentų induktoriai gali paskatinti feboksostato metabolizmą ir susilpninti jo veiksmingumą. Todėl 1-2 savaites nuo gydymo stiprių konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriais pradžios rekomenduojama patikrinti šlapimo rūgšties kiekį serume. Ir atvirkščiai, nutraukus gydymą induktoriais, gali padidėti feboksostato kiekis plazmoje.

Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

Feboksostatą galima vartoti kartu su kolchicinu arba indometacinu; feboksostato arba kartu vartojamos veikliosios medžiagos dozių koreguoti nereikia.

Nereikia koreguoti feboksostato dozės, kai jis vartojamas kartu su hidrochlorotiazidu.

Varfarino, vartojamo kartu su feboksostatu, dozės koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims feboksostato (80 mg arba 120 mg vieną kartą per parą) vartojant kartu su varfarinu, įtakos varfarino farmakokinetikai nenustatyta. Vartojant kartu su feboksostatu tarptautinis sunormintas santykis (*angl. INR*) ir VII faktoriaus aktyvumas nepasikeitė.

Dezipraminas/CYP2D6 substratai

In vitro tyrimais nustatyta, kad feboksostatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Tyrimo su sveikais pacientais metu, nuo 120 mg ADENURIC dozės per parą vidutiniškai 22% padidėjo CYP2D6 substrato dezipramino AUC; tai rodo, kad feboksostatas turi silpną slopinamąjį poveikį CYP2D6 fermentui *in vivo*. Tad mažai tikėtina, kad vartojant feboksostatą su kitais CYP2D6 substratais reiktų koreguoti šių medžiagų dozes.

Antacidiniai vaistai

Nustatyta, kad kartu geriant antacidinių vaistų, kurių sudėtyje yra magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido, sulėtėja feboksostato absorbcija (maždaug 1 valanda) ir 32% sumažėja C_{max} , tačiau žymių AUC pokyčių nepastebėta. Todėl feboksostatą galima vartoti kartu su antacidiniais vaistais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Labai ribotais duomenimis apie preparato vartojimą nėštumo metu, nepageidaujamo feboksostato poveikio nėštumui arba vaisiaus/naują gimio sveikatai nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Feboksostato nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar feboksostato išsiskiria į moters pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šios veikliosios medžiagos į patelių pieną išsiskiria ir ji turi neigiamą poveikį jauniklių vystymuisi. Pavojaus žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Feboksostato negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad duodant 48 mg/kg kūno svorio per parą su vaisto doze susijusio nepageidaujamo poveikio vaisingumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių). ADENURIC poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant feboksostato pasireiškė mieguistumas, svaigulys, parestezija ir neryškus matymas. Prieš vairuodami, valdydami mechanizmus arba dalyvaudami pavojingoje veikloje pacientai turi būti visiškai įsitikinę, kad ADENURIC neturi neigiamo poveikio jų gebėjimams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną ADENURIC 10 mg - 300 mg dozę), poregistracinio saugumo tyrimų metu (FAST tyrimas: 3001 asmenų gydyti mažiausiai viena nuo 80 mg iki 120 mg doze), bei po vaistinio preparato patekimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos sergantiems podagra pacientams buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, svaigulys, dusulys, išbėrimas, niežulys, sąnarių skausmas, raumenų, galūnių skausmas, edema ir nuovargis. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato patekimo į rinką sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į feboksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais ir staigios kardialinės mirties atvejai pasitaikė retai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant feboksostatą, pagal pasireiškimo dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$).

Nepageidaujamų reakcijų dažnumas nustatytas, remiantis tyrimais po vaistinio preparato patekimo į rinką podagra sergantiems pacientams.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, praneštos jungtinių 3 fazės ilgalaikių testinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką podagra sergantiems pacientams.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Reti</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitozė*, anemija [#]
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Reti</u> Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
Endokrininiai sutrikimai	<u>Nedažni</u> Padidėjęs tireotropinio hormono kiekis kraujyje, hipotirozė [#]
Akių sutrikimai	<u>Nedažni</u> Neryškus matymas <u>Reti</u> Tinklainės arterijos okliuzija [#]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Dažni***</u> Podagros paūmėjimas <u>Nedažni</u> Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas <u>Reti</u> Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	<u>Nedažni</u> Sumažėjęs libido, insomnija <u>Reti</u> Nervingumas, depresinė nuotaika [#] , sutrikęs miegas [#]
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Dažni</u> Galvos skausmas, svaigulys <u>Nedažni</u> Parestezija, hemiparezė, somnolencija, letargija [#] , pakitęs skonio pojūtis, hipostezija, uoslės jautrumo sumažėjimas <u>Reti</u> Sutrikęs skonio jautrumas [#] , deginimo pojūtis ^{##}
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Nedažni</u> Ūžimas ausyse <u>Reti</u> Vertigo [#]
Širdies sutrikimai	<u>Nedažni</u> Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai, kairiosios širdies plaušto kojų blokada (žr. naviko lizės sindromas skyrių), sinusinė tachikardija (žr. naviko lizės sindromas skyrių), aritmija [#]

	<u>Reti</u> Staigi kardialinė mirtis *
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Nedažni</u> Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas, kraujavimas (žr. naviko lizės sindromas skyrių) <u>Reti</u> Kraujotakos kolapsas [#]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Dažni</u> Dusulys <u>Nedažni</u> Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija [#] , kosulys, rinorėja [#] <u>Reti</u> Pneumonija [#]
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Dažni</u> Viduriavimas**, pykinimas* <u>Nedažni:</u> Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas [#] , pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refliuksas, vėmimas*, burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne, opos burnoje, lūpų patinimas [#] , pankreatitas <u>Reti</u> Skrandžio ir žarnyno perforacija [#] , stomatitas [#]
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	<u>Dažni</u> Kepenų funkcijos sutrikimas** <u>Nedažni</u> Tulžies pūslės akmenligė <u>Reti</u> Hepatitis, gelta*, kepenų pažeidimas*, cholecistitas [#]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažni</u> Bėrimas (įskaitant žemiau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. žemiau), niežulys <u>Nedažni</u> Dermatitas, dilgėlinė, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, nuplikimas, egzema [#] , prakaitavimas nakties metu [#] , žvynelinė [#] , niežtintis išbėrimas [#] <u>Reti</u> Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono sindromas*, angioneurozinė edema*, reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais (bendraisiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, , eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Dažni</u> Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas [#] <u>Nedažni</u> Artritas, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, burzitas, skausmingas patinimas [#] , nugaros skausmas [#] , raumenų ir skeleto sąstingis [#] , sąnarių sąstingis <u>Reti</u> Rabdomiolizė*, rotatorių manžetės sindromas [#] , reumatinė polimialgija [#]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Nedažni</u>

	Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija, skubus potraukis šlapintis, šlapimo takų infekcija # <u>Reti</u> Tubulointerstinis nefritas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Nedažni</u> Sutrikusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažni</u> Edema, nuovargis <u>Nedažni</u> Krūtinės skausmas, nemalonūs pojūtis krūtinėje, skausmas, # negalavimas # <u>Reti</u> Troškinimas, karščio pojūtis #
Tyrimai	<u>Nedažni</u> Padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs TNS # <u>Reti</u> Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	<u>Nedažni</u> <u>Sumušimas</u> #

*Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką.

** Skubaus gydymo reikalaujantis neinfekcinės kilmės viduriavimas ir kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai jungtinių 3 fazės tyrimų metu dažniau pasireiškė pacientams, kartu vartojusiems kolchicino

***Žr. 5.1 skyrių apie podagros priepuolių dažnį atskirų 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu.

#Nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinio saugumo tyrimų metu

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką febeksostato sukeltos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką, pasitaikė retai. Stivenso-Džonsono sindromui ir toksinei epidermio nekrolizei būdingas progresuojantis pūslelinis odos išbėrimas arba gleivinės pažeidimas ir akių sudirginimas. Febeksostato sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti šiais simptomais: infiltraciniu makulopapuliniu odos išbėrimu, išplitusiu arba eksfoliaciniu išbėrimu, taip pat odos pažeidimais, veido edema, karščiavimu, kraujo pokyčiais (trombocitopenija) ir eozinofilija, vieno ar kelių organų pažeidimais (kepenų arba inkstų, įskaitant tubulointerstinį nefritą) (žr. 4.4 skyrių).

Dažnai pasitaikė podagros paūmėjimas, pasireiškęs greitai po gydymo pradžios pirmaisiais gydymo mėnesiais. Vėliau podagros priepuolių dažnis mažėja. Rekomenduojama taikyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Naviko lizės sindromas

Saugumo savybių santrauka

Randomizuotame dvigubai aklame, 3 fazės pagrindiniame tyrime FLORENCE (FLO-01), kuriame febeksostatas buvo lyginamas su alopurinoliu (tyrime dalyvavo 346 pacientai, kuriems buvo taikyta chemoterapija dėl kraujo piktybinių susirgimų, turintiems vidutinę ar didelę NLS riziką), šalutiniai

reiškiniai nustatyti tikrai 22 (6,4%) pacientams, po 11 (6,4%) kiekvienoje gydymo grupėje. Daugelis nepageidaujamų reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo.

Apskritai, FLORENCE tyrimas nenustatė jokių ypatingų nepageidaujamų reakcijų, lyginant su ankstesne podagros gydymo ADENURIC patirtimi, išskyrus tris nepageidaujamias reakcijas (išvardytas aukščiau pateiktoje 1 lentelėje).

Širdies sutrikimai:

Nedažni: kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada, sinusinė tachikardija.

Kraujagyslių sutrikimai:

Nedažni: kraujavimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo Sistema.

4.9 Perdozavimas

Pacientams, pavartojusiems per daug vaisto, taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai podagrai gydyti, šlapimo rūgšties sintezę slopinantys preparatai, ATC kodas – M04AA03.

Veikimo mechanizmas

Šlapimo rūgštis yra purino metabolizmo žmogaus organizme galutinis produktas; jis susidaro šia seka: hipoksantinas → ksantinas → šlapimo rūgštis. Abi sekos reakcijas katalizuoja ksantino oksidazė (KO). Febuksostatas yra 2-ariltiazolio darinys, kurio gydomasis poveikis mažinant šlapimo rūgšties kiekį serume pasireiškia dėl selektyvaus KO slopinimo. Febuksostatas yra stiprus nepurininis selektyvusis KO inhibitorius (NP SKOI), kurio slopinamoji Ki vertė in vitro yra mažesnė už vieną nanomolį. Nustatyta, kad febuksostatas stipriai slopina abi KO formas: oksiduotą ir redukuotą. Terapinės febuksostato koncentracijos neslopina kitų purino arba pirimidino metabolizme dalyvaujančių fermentų: guanino deaminazės, hipoksantinguanino fosforiboziltransferazės, orotato fosforiboziltransferazės, orotidino monofosfato dekarboksilazės arba purino nukleozido fosforilazės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Podagra

ADENURIC veiksmingumas nustatytas trijų 3 fazės pagrindinių tyrimų (du pagrindiniai APEX ir FACT tyrimai, papildomas CONFIRMS tyrimas aprašyti žemiau) metu, kuriuose dalyvavo 4101 pacientas, sergantis hiperurikemija ir podagra. Abiejų pagrindinių 3 fazės tyrimų metu nustatyta, kad ADENURIC geriau sumažina ir palaiko šlapimo rūgšties kiekį serume, lyginant su alopurinoliu. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis APEX ir FACT tyrimuose buvo pacientų santykis, kuriems ne mažiau kaip per 3 kasmėnesinius vizitus šlapimo rūgšties kiekis serume buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). Papildomo 3 fazės CONFIRMS tyrimo, kurio rezultatai gauti po ADENURIC registracijos buvo pirmą kartą paskelbti, pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija paskutinio vizito metu buvo < 6,0 mg/dl. Šiuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems persodinti organai (žr 4.2 skyrių).

APEX tyrimas: alopurinolio ir placebo kontroliuojamas febeksostato veiksmingumo tyrimas (angl. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 28 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyti vienas tūkstantis septyniasdešimt du pacientai (1072): placebo grupę (n=134), ADENURIC 80 mg per parą grupę (n=267), ADENURIC 120 mg per parą grupę (n=269), ADENURIC 240 mg per parą (n=134) arba alopurinolio grupę (300 mg per parą, (n=258) buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo $\leq 1,5$ mg/dl, o 100 mg per parą [n=10] buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo $> 1,5$ mg/dl, bet $\leq 2,0$ mg/dl). Kaip saugumo įvertinimo dozė buvo naudojama dviejų šimtų keturiasdešimties mg febeksostato dozė (dukart didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę).

APEX tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem ADENURIC 80 mg per parą ir ADENURIC 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) dozėmis, sumažinant šlapimo rūgšties serume (sŠR) kiekį žemiau 6 mg/dl (357 μ mol/l) ribos (žr. 2 lentelę ir 1 pav.).

FACT tyrimas: alopurinolio kontroliuojamas febeksostato tyrimas (angl. *Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 52 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyta septyni šimtai šešiasdešimt pacientų (760): ADENURIC 80 mg per parą grupę (n=256), ADENURIC 120 mg per parą grupę (n=251) arba alopurinolio 300 mg per parą grupę (n=253).

FACT tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem ADENURIC 80 mg per parą ir ADENURIC 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg doze, sumažinant sŠR kiekį žemiau 6 mg/dl (357 μ mol/l) ribos.

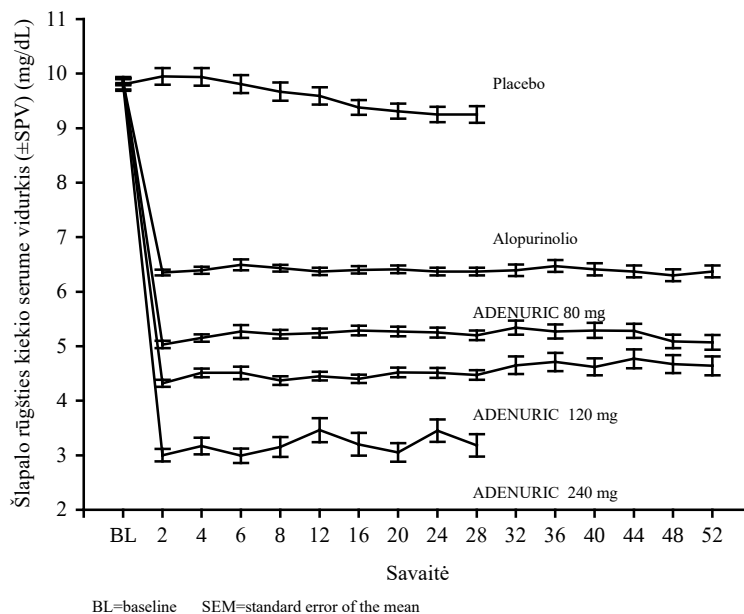
2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

2 lentelė
Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo $< 6,0$ mg/dl (357 μ mol/l)
per paskutinius tris kasmėnesinius vizitus

Tyrimas	ADENURIC 80 mg per parą	ADENURIC 120 mg per parą	Alopurinolis 300 / 100 mg per parą ¹
APEX (28 sav.)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 sav.)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Susumuoti rezultatai	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)
¹ pacientų, vartojusių 100 mg per parą dozę (n=10, tai pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume $> 1,5$, bet $\leq 2,0$ mg/dl) ir 300 mg per parą dozę (n=509) rezultatai buvo analizuojami bendrai. * p < 0,001 palyginti su alopurinoliu, # p < 0,001 palyginti su 80 mg			

ADENURIC mažino šlapimo rūgšties kiekį serume greitai ir nuolat. Šlapimo rūgšties kiekio serume sumažėjimas $< 6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) nustatytas per 2 savaitės vizitą ir išsilaikė viso tyrimo metu. Pagrindžiamųjų 3 fazės tyrimų metu nustatyti šlapimo rūgšties serume vidurkio pokyčiai per ilgą laiką pavaizduoti 1 pav.

1 pav. Apibendrinti jungtinių pagrindinių 3 fazės tyrimų vidutinio šlapimo rūgšties kiekio serume rezultatai



Pastaba: 509 pacientai vartojo 300 mg alopurinolio per parą; 10 pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo $> 1,5$, bet $\leq 2,0$ mg/dl, vartojo 100 mg per parą dozę. (10 pacientų iš 268 APEX tyrimo pacientų). Febuksostato saugumui įvertinti buvo naudojama 240 mg dozė, kuri yra dvigubai didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę.

CONFIRMS tyrimas buvo 3 fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamas 26 savaičių trukmės tyrimas siekiant nustatyti febuksostato 40 mg ir 80 mg dozių saugumą ir veiksmingumą palyginti su 300 mg arba 200 mg alopurinolio doze sergantiems podagra ir hiperurikemija. Tirti 2692 pacientai: ADENURIC 40 mg per parą ($n=757$), ADENURIC 80 mg per parą ($n=756$) arba alopurinolis 300/200 mg per parą ($n=756$). Mažiausiai 65% pacientų buvo nustatytas lengvas arba vidutinis inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-89 ml/min.). Podagros priepuolio profilaktika buvo privaloma 26 savaites.

Pacientai, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija galutinio vizito metu buvo $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), sudarė 45% febuksostato 40 mg grupėje, 67% - febuksostato 80 mg grupėje, 42% alopurinolio 300/200 mg grupėje.

Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, pagrindinė vertinamoji baigtis

APEX tyrimo metu buvo vertinamas vaisto veiksmingumas 40 pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi (t. y. kai pradinis kreatinino klirensas $< 1,5$ mg/dl, bet $\leq 2,0$ mg/dl). Inkstų veiklos sutrikimu sergantiems pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu pateko į alopurinolio grupę, buvo skiriama 100 mg vaisto dozė per parą. ADENURIC grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis konstatuota 44% (80 mg per parą), 45% (120 mg per parą) ir 60% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 0% alopurinolio 100 mg per parą ir placebo grupėmis.

Procentinės šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimo išraiškos kliniškai reikšmingų skirtumų sveikiems asmenims, nepriklausomai nuo jų inkstų būsenos, nenustatyta (58% pacientų, kurių inkstų veikla normali ir 55% pacientų, kurių inkstų veikla stipriai sutrikusi).

CONFIRMS tyrime buvo numatyta prospektyvi pacientų su podagra ir inkstų veiklos sutrikimu analizė; nustatyta, kad febuksostatas buvo reikšmingai veiksmingesnis mažinant šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume iki < 6 mg/dl palyginti su 300/200 mg alopurinolio paros doze tiems pacientams, kurie sirgo podagra ir lengvu arba vidutiniu sunkumu inkstų veiklos sutrikimu (65% tirtų pacientų).

Pacientų, kurių sŠR ≥ 10 mg/dl, pogrupio pagrindinė vertinamoji baigtis

Maždaug 40% pacientų (abiejuose APEX ir FACT tyrimuose) pradinis sŠR buvo ≥ 10 mg/dl. Šio pogrupio ADENURIC grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (sŠR < 6 mg/dl bent trijų apsilankymų metu) konstatuota 41% (80 mg per parą), 48% (120 mg per parą) ir 66% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 9% alopurinolio 300 mg/100 mg per parą ir 0% placebo grupėmis.

CONFIRMS tyrime pasiekusių pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (sŠR kiekį $< 6,0$ mg/dl baigiamojo apsilankymo metu) pacientų, kurių šlapimo rūgšties išeities kiekis kraujo serume buvo ≥ 10 mg/dl, dalis buvo 49% (125/254) vartojusių febeksostato 80 mg dozę vieną kartą per parą grupėje ir 31% (72/230) vartojusių alopurinolio 300/200 mg dozę vieną kartą per parą grupėje.

Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas

APEX tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (28%), 300 mg alopurinolio doze (23%) ir placebo (20%). Priepuoliai dažnėjo profilaktikos laikotarpiu, po to palengva retėjo. Tarp 8 ir 28 savaitės priepuoliai buvo gydyti 46-55% pacientų. Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (24-28 savaitę) stebėti 15% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 14% (alopurinolio 300 mg dozė), 20% (placebo) pacientų.

FACT tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (22%), 300 mg alopurinolio doze (21%). Po 8 savaičių profilaktikos laikotarpio priepuolių dažnumas padidėjo, po to palengva retėjo (8-52 savaitę podagros priepuoliai gydyti nuo 64% iki 52% pacientų). Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (49-52 savaitę) stebėti 6-8% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 11% (alopurinolio 300 mg dozė) pacientų.

Pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros priepuolius (APEX ir FACT tyrimų metu), santykis buvo mažesnis grupėse, kuriose pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo $< 6,0$ mg/dl, $< 5,0$ mg/dl arba $< 4,0$ mg/dl, palyginti su grupe, kurioje pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo $\geq 6,0$ mg/dl per paskutines 32 gydymo periodo savaites (intervalais nuo 20 savaitės iki 24 savaitės ir nuo 49 savaitės iki 52 savaitės).

CONFIRMS tyrimo metu dalis pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros paūmėjimą (nuo pirmos dienos iki 6 mėnesio imtinai), sudarė 31% febeksostato 80 mg dozės grupėje ir 25% alopurinolio grupėje. Podagros paūmėjimo gydymo dažnumas pacientų, vartojusių febeksostato 80 mg ir 40 mg dozes, grupėse nesiskyrė.

Ilgalaikiai atvirieji tęstiniai tyrimai

EXCEL tyrimas (C02-021): šis tyrimas buvo 3 fazės trijų metų atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, alopurinoliu kontroliuojamas saugumo pratęsimo tyrimas su pacientais, užbaigusiais pagrindinius 3 fazės tyrimus (APEX arba FACT). Tyrime iš viso dalyvavo 1086 pacientai: Adenuric 80 mg per parą (n=649), Adenuric 120 mg per parą (n=292) ir alopurinolis 300/100 mg per parą (n=145). Apie 69% pacientų nereikėjo jokių keitimų pasiekiant galutinį stabilų gydymą. Iš tyrimo buvo išbraukiami pacientai, kurių sŠR tris kartus iš eilės buvo $> 6,0$ mg/dl.

Šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume buvo palaikomas stebėjimo metu (tai yra 91-93% pacientų, kurių pradinis gydymas buvo atitinkamai 80 mg ir 120 mg febeksostato, sŠR buvo < 6 mg/dl 36-tą gydymo mėnesį).

Trijų metų duomenys parodė, kad podagros priepuolių sumažėja praktiškai mažiau nei 4% pacientų, kuriems reikalingas priepuolio gydymas (t.y. daugiau nei 96% pacientų nereikėjo gydyti priepuolio) 16-24 ir 30-36 mėnesį. Baigiamojo apsilankymo metu 46% ir 38% pacientų, kurie baigiamojo stabilaus gydymo metu atitinkamai vartojo 80 mg arba 120 mg febeksostato per parą, buvo pilnai išnykę palpuojami tofusai, palyginti su jų pradine būkle.

FOCUS tyrimas (TMX-01-005) buvo 5 metų trukmės 2 fazės atvirasis, daugiacentris saugumo tyrimas su pacientais, kurie užbaigė febeksostato 4 savaičių dvigubai aklą vartojimą tyrime TMX-00-004. Tyrime dalyvavo 116 pacientų, iš pradžių vartojusių 80 mg febeksostato per parą. 62% pacientų,

siekiant palaikyti $s\dot{S}R < 6$ mg/dl koncentraciją jokios dozės korekcijos nereikėjo, 38% pacientų dozę reikėjo koreguoti, kad būtų pasiekta galutinė stabili dozė.

Vartojant bet kurią febeksostato dozę pacientų, kurių kraujyje šlapimo rūgšties koncentracija buvo $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) galutinio apsilankymo metu, dalis buvo didesnė negu 80% (81-100%).

3 fazės klinikinių tyrimų metu buvo stebimi lengvi kepenų funkcijos tyrimų sutrikimai pacientams, gydytiems febeksostatu (5,0%). Šie rodikliai buvo panašūs į rodiklius, kurie buvo užfiksuoti alopurinoliui (4,2%) (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėtas TSH padidėjimas ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) ilgą laiką gydant pacientus febeksostatu (5,5%) ir gydant alopurinoliu (5,8%) ilgalaikių atvirų testinių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikiai poregistraciniai klinikiniai tyrimai

IV fazės CARES tyrimas buvo daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, ne mažesnės naudos tyrimas, atliktas siekiant įvertinti febeksostato ir alopurinolio vartojimo išėitis pacientams, sergantiems podagra ir sunkia kardiovaskuline liga, įskaitant miokardo infarktą (MI), hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos, širdies vainikinių arba smegenų kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūras, insultą, hospitalizaciją dėl praeinančio smegenų išemijos priepuolio, periferinių kraujagyslių ligą arba cukrinį diabetą su smulkiųjų arba stambiųjų kraujagyslių pažeidimu. Norint pasiekti, kad $s\dot{S}R$ būtų mažesnis negu 6 mg/dl, febeksostato dozė buvo didinama nuo 40 mg iki 80 mg (atsižvelgiant į inkstų funkciją), o alopurinolio dozė buvo didinama po 100 mg nuo 300 mg iki 600 mg pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvas funkcijos sutrikimas, bei nuo 200 mg iki 400 mg pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo.

CARES pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo didžiojo nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio (*angl.: major adverse cardiovascular events* (MACE)), tai yra nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, mirties dėl kardiovaskulinės ligos arba nestabiliosios krūtinės anginos su neatidėliotina širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra, pasireiškimo. Vertinamosios baigtys (pirminė ir antrinė) buvo analizuojamos pagal numatytą gydyti pacientų populiacijos (*angl.: intention-to-treat, ITT*) analizę, įskaitant visus tiriamuosius, paskirstytus atsitiktinės atrankos būdu ir pavartojusius mažiausiai vieną dvigubai koduoto tyrimo vaistinio preparato dozę.

Iš viso 56,6 % pacientų anksčiau laiko nutraukė gydymą ir 45 % atvyko ne į visus tyrimo vizitus. Iš viso stebėta 6190 pacientų, jų stebėjimo mediana - 32 mėn., febeksostato grupės pacientų ($n = 3098$) ekspozicijos mediana buvo 728 dienos, alopurinolio grupės pacientų - 719 dienų ($n = 3092$).

Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis (MACE) febeksostato ir alopurinolio gydymo grupėse buvo panaši (atitinkamai 10,8% ir 10,4% pacientų; RS 1,03; abipusis pakartotinis 95% PI 0,89 - 1,21). Analizuojant MACE komponentus, mirties dėl kardiovaskulinės ligos atvejų dažnis febeksostato grupėje, palyginti su alopurinoliu, buvo reikšmingai didesnis (4,3%, palyginti su 3,2% pacientų; RS 1,34; 95% PI 1,03-1,73). Kitų MACE reiškinių dažnis febeksostato ir alopurinolio grupėse buvo panašus: nemirtino MI (3,6%, palyginti su 3,8% pacientų; RS 0,93; 95% PI 0,72-1,21), nemirtino insulto (2,3% palyginti su 2,3% pacientų, RS 1,01, 95% PI 0,73-1,41) ir neatidėliotina revaskuliarizacijos procedūra dėl nestabiliosios krūtinės anginos (1,6%, palyginti su 1,8% pacientų; RS 0,86; 95% PI 0,59-1,26). Bet kokios priežasties sukeltas mirtingumas taip pat buvo reikšmingai didesnis gydant febeksostatu palyginti su alopurinoliu (7,8%, palyginti su 6,4% pacientų; RS 1,22; 95% PI 1,01 - 1,47), kurį daugiausia nulėmė didesnis mirties atvejų skaičius dėl kardiovaskulinių ligų (žr. 4.4 skyrių).

Sprendimo hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, dėl nesusijusios su išemija širdies aritmijos, venų tromboembolijos reiškinių bei dėl praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio dažnis buvo panašus vartojant febeksostato ir alopurinolio.

FAST tyrimas buvo prospektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, koduotos baigties palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo palyginamas febeksostato ir alopurinolio vartojimo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai lėtine hiperurikemija sergantiems pacientams (sąlygomis, kai jau pasireiškia uratų nuosėdos) ir rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai veiksnys (pvz., 60 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas širdies-kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys). Tinkami pacientai prieš atsitiktinį imčių paskirstymą buvo gydomi alopurinoliu, prirėkęs dozė buvo koreguojama

atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, Europos priešreumatinės lygos (angl. sutr.: *EULAR*) rekomendacijas ir patvirtintą dozavimą. Įvadinės alopurinolio fazės pabaigoje, pacientai, kurių sŠR koncentracija buvo $<0,36$ mmol/l (<6 mg/dl), arba kurie vartojo didžiausią toleruojamą arba didžiausią leistiną alopurinolio dozę, santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes gydytis febeksostatu arba alopurinoliu. FAST tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki bet kokio pirmojo įvykio, įtraukto į APTC (angl.: *Anti-Platelet Trialists Collaboration*) sudėtinę baigtį, pasireiškimo, kuris apėmė: 1) hospitalizaciją dėl nemirtino miokardo infarkto/teigiamą ūminio koronarinio sindromo (ŪKS, angl. sutr.: ACS) biomarkerį; 2) nemirtiną insultą; 3) mirtį dėl širdies-kraujagyslių įvykio. Pirminė analizė buvo pagrįsta gydymo metodu (GM).

Atsitiktinai buvo suskirstyti iš viso 6128 pacientai: 3063 gydymui febeksostatu, 3065 gydymui alopurinoliu.

Pirminės gydymo trukmės analizės metu nustatyta, kad febeksostato poveikis buvo ne mažesnis už alopurinolio pagal pirminės vertinamosios baigties dažnį, pasireiškusių 172 vartojusiems febeksostatą pacientams (1,72/100 paciento metų), palyginti su 241 vartojusiu alopurinolį pacientu (2,05/100 paciento metų), koreguotas RS 0,85 (95% PI: 0,70, 1,03), $p<0,001$). Gydymo trukmės pirminės vertinamosios baigties analizė pacientų, kurie anamnezėje nurodo persirgtą miokardo infarktą, insultą arba ŪKS, pogrupyje reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta: febeksostato grupėje buvo 65 (9,5 %), alopurinolio grupėje 83 (11,8 %) pacientai; koreguotas RS 1,02 (95 % PI: 0,74-1,42); $p=0,202$.

Gydymas febeksostatu nebuvo susijęs su padidėjusiu mirčių dėl kardiovaskulinių reiškinių ar dėl bet kokios priežasties mirčių dažnumu nei visose grupėse apskritai, nei pacientų, kurie anksčiau persirgo miokardo infarktu, insultu ar ŪKS, pogrupyje. Apskritai febeksostato grupėje buvo mažiau mirčių (62 mirtys dėl kardiovaskulinių reiškinių ir 108 mirtys dėl visų priežasčių) nei alopurinolio grupėje (82 mirtys nuo kardiovaskulinių reiškinių ir 174 mirtys dėl visų priežasčių).

Gydant febeksostatu, šlapimo rūgšties kiekis sumažėjo labiau, nei gydant alopurinoliu.

Naviko lizės sindromas

ADENURIC veiksmingumas ir saugumas naviko lizės sindromo profilaktikoje ir gydyme buvo vertintas FLORENCE (FLO-01) tyrime. Šio tyrimo duomenimis ADENURIC veiksmingiau ir greičiau sumažino uratų koncentraciją serume, lyginant su alopurinoliu.

FLORENCE buvo randomizuotas (1:1), dvigubai aklas, III fazės pagrindinis tyrimas, lyginantis ADENURIC 120 mg (skiriamo kartą per parą) su alopurinolio (skiriamo nuo 200 iki 600 mg per parą) veiksmingumą, kontroliuojant serumo šlapimo rūgštį. Vidutinė alopurinolio paros dozė buvo 349.7 ± 112.90 mg ($\pm$ standartinė paklaida). Atrinkti ir tinkami tyrimui pacientai turėjo būti kandidatais gydyti alopurinoliu arba jie nebuvo gydyti rasburikaze. Tyrimo pirminiais tikslais buvo šlapimo rūgšties koncentracijos serume (t.y. uratų "plotas po kreive" – $AUC\ sUA_{1-8}$) ir kreatinino koncentracijos serume (sC) pokyčiai 8 gydymo dieną, lyginant su pradiniais duomenimis.

Iš viso tyrime dalyvavo 346 pacientai, sergantys piktybinėmis kraujo ligomis ir kurie buvo gydomi chemoterapija, kuriems naviko lizės sindromo rizika buvo vertinama kaip vidutinė ar didelė. Vidutinės šlapimo rūgšties koncentracijos ploto po kreive ($AUC\ sUA_{1-8}$; mg x val/dl) sumažėjimas gydant ADENURIC buvo reikšmingai didesnis nei gydant alopurinoliu (514.0 ± 225.71 lyginant su 708.0 ± 234.42 ; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: -196.794 [95% pasikliautinas intervalas: -238.600 ; -154.988]; $p < .0001$). Dar daugiau, gydant ADENURIC vidutinė serumo šlapimo rūgšties koncentracija per pirmąsias 24 val. ir bet kuriuo tolimesniu laikotarpiu buvo reikšmingai mažesnė. Reikšmingo skirtumo, vertinant vidutinį kreatinino koncentracijos serume pokytį(%)

ADENURIC ir alopurinoliu gydomų pacientų grupėse, nebuvo (atitinkamai, -0.83 ± 26.98 ir -4.92 ± 16.70 reikšmingai; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: 4.0970 [95% pasikliautinas intervalas: -0.6467 ; 8.8406]; $p=0.0903$). Vertinant antrinius tyrimo tikslus, reikšmingo skirtumo tarp laboratorinio NLS dažnio (8.1% ADENURIC grupėje ir 9.2% alopurinolio grupėje, reikšmingai; santykinė rizika: 0.875 [95% pasikliautinis intervalas: 0.4408 ; 1.7369]; $p=0.8488$) ir klinikinio NLS dažnio (1.7% ADENURIC ir 1.2% alopurinolio grupėse, reikšmingai; santykinė rizika: 0.994 [95% pasikliautinis intervalas: 0.9691 ; 1.0199]; $p=1.0000$) nenustatyta. Nuo gydymo atsiradusių šalutinių požymių ir simptomų, ir vaistų sukeltų šalutinių poveikių dažniai buvo, atitinkamai, 67.6% ir 6,4% ADENURIC grupėje ir 64.7% bei 6.4% alopurinolio grupėje, patikimai).

FLORENCE tyrimas nustatė, kad ADENURIC buvo veiksmingesnis, kontroliuojant pacientų šlapimo rūgšties koncentraciją serume nei alopurinolis pacientams, atrinktiems gydymui pastaruosiu vaistiniu preparatu. Duomenų, lyginančių ADENURIC ir rasburikazės preparatus, kol kas nėra.

Febuksostato veiksmingumas ir saugumas pacientams su ūminiu sunkiu NLS nenustatytas, pavyzdžiui tiems, kuriems gydymas kitais uratų koncentraciją serume mažinančiais vaistais, buvo neefektyvus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikiems asmenims febuksostato maksimali koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) ir plotas, kurį koordinacijų sistemoje riboja koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) didėjo proporcingai dozei po vienos ir kartotinių 10 mg – 120 mg dozių suvartojimo. Vartojant 120 mg – 300 mg febuksostato dozes, AUC didėjo greičiau, nei proporcingai dozei. Vartojant 10 mg – 240 mg dozes kas 24 valandas vaisto kaupimosi nepastebėta. Febuksostato tariamasis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka apytiksliai 5–8 val.

Gyventojų grupių farmakokinetinės/farmakodinaminės analizės atliktos su 211 pacientų, sergančių hiperurikemija ir podagra, kurie buvo gydomi ADENURIC 40–240 mg per parą. Iš esmės, šių analizių pateikti febuksostato farmakokinetiniai parametrai atitinka su sveikais asmenimis gautus rezultatus. Tai rodo, kad sveikiems asmenims nustatytus farmakokinetinius/farmakodinaminius vertinimus galima taikyti ir podagra sergantiems ligoniams.

Absorbcija

Febuksostatas absorbuojamas greitai ($t_{\max}$ yra 1,0–1,5 val.) ir gerai (ne mažiau 84%). Po vienos ar kartotinių per burną vieną kartą per parą vartojamų 80 mg ir 120 mg dozių, $C_{\max}$ yra atitinkamai maždaug 2,8–3,2 µg/ml ir 5,0–5,3 µg/ml. Febuksostato, vartojamo tabletėmis, absoliučiojo biologinio prieinamumo tyrimų neatlikta.

Po kartotinių vieną kartą per parą per burną vartojamų 80 mg dozių $C_{\max}$ sumažėjo 49%, o AUC – 18%; po vienos 120 mg dozės, vartojamos su riebiu maistu šie parametrai atitinkamai sumažėjęs 38% ir 16%. Kliniškai reikšmingo procentinio šlapimo rūgšties koncentracijos serume pokyčio tyrimų metu nenustatyta (vartojant 80 mg kartotinę dozę). Tad ADENURIC galima vartoti neatsižvelgiant į valgi.

Pasiskirstymas

Febuksostato tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) yra 29 – 75 l po 10–300 mg dozių suvartojimo per burną. Maždaug 99,2% febuksostato rišasi su plazmos baltymais (daugiausia su albuminu); šis kiekis nekinta, nepriklausomai nuo koncentracijos, kuri pasiekama vartojant 80 mg ir 120 mg dozes. Apie 82% – 91% aktyviųjų metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Febuksostatas daugiausia metabolizuojamas konjugacijos būdu per uridino difosfato gliukuroniltransferazės (UDGT) fermentų sistemą ir oksidacijos būdu per citochromo P450 (CYP) sistemą. Identifikuoti penki farmakologiškai aktyvūs hidroksiliniai metabolitai, kurių trys randami žmonių plazmoje. In vitro tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad šiuos oksidacinius metabolitus daugiausia formuoja CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 arba CYP2C9, o febuksostato gliukoronidą daugiausia formuoja UGT 1A1, 1A8 ir 1A9.

Eliminacija

Febuksostatas šalinamas per kepenis ir per inkstus. Per burną suvartojus 80 mg ^{14}C pažymėtą febuksostato dozę, maždaug 49% suvartotos dozės rasta šlapime nepakitusio febuksostato pavidalu (3%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (30%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (13%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (3%). Be išsiskyrimo su šlapimu, maždaug 45% suvartotos dozės rasta išmatose nepakitusio febuksostato pavidalu (12%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (1%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (25%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (7%).

Inkstų pažeidimas

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų pažeidimu, pavartojus kartotines 80 mg ADENURIC dozes, febuksostato $C_{\max}$ nepakito ir atitiko koncentraciją, nustatytą inkstų ligomis nesergantiems asmenims. Bendrasis febuksostato AUC vidurkis, kuris pacientų, nesergančių inkstų

ligomis grupėje yra 7,5 µg h/ml, sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų grupėje padidėjo 1,8 kartus iki 13,2 µg val./ml. Aktyviųjų metabolitų C_{max} padidėjo 2 kartus, o AUC – 4 kartus. Tačiau pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasė pagal Child-Pugh) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh) kepenų veiklos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg ADENURIC dozes, febeksostato ir jo metabolitų C_{max} ir AUC reikšmingai nepakito, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C klasė pagal Child-Pugh) tyrimų neatlikta.

Amžius

Senyviems pacientams, per burną vartojusiems kartotines ADENURIC dozes, reikšmingų febeksostato arba jo metabolitų AUC pokyčių, palyginti su jaunesniais sveikais asmenimis, nenustatyta.

Lytis

Moterų, per burną vartojusių kartotines ADENURIC dozes C_{max} buvo 24%, o AUC 12% didesnės, nei vyrų. Tačiau atmetus kūno masės įtaką abiejų lyčių C_{max} ir AUC buvo panašios. Dėl lyties dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis dažniausiai pastebėtas tik tada, kai ekspozicija viršydavo maksimalią ekspoziciją žmogui.

Su žiurkėmis atliktų modeliavimo ir imitacijos tyrimų duomenys rodo, kad duodant febeksostato su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų klinikinė dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau palyginti su ankstesne doze norint išvengti galimų kraujo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

Žiurkių patinams statistiškai reikšmingai padaugėjo šlapimo pūslės navikų (pereinamųjų ląstelių papilomų ir karcinomų) tik esant ksantino akmenų ir vaistą skiriant didelėmis dozėmis, maždaug 11 kartų didesnėmis už ekspoziciją žmogui. Kitų tipų navikų atsiradimo dažnio reikšmingo padidėjimo pelių ir žiurkių patinams ir patelėms nepastebėta. Nuspręsta, kad šie rezultatai susiję su rūšims būdingu purino metabolizmu bei šlapimo sudėtimi ir klinikiniam vartojimui reikšmės neturi.

Standartinių genotoksinio poveikio testų duomenys biologiškai reikšmingo genotoksinio febeksostato poveikio neparodė.

Nustatyta, kad per burną vartojamos iki 48 mg/kg per parą febeksostato dozės žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ir dauginimosi funkcijai įtakos neturi.

Neįrodyta, kad febeksostatas kenkia vaisingumui, turi teratogeninį poveikį ar kenkia vaisiui. Didelės (maždaug 4,3 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui) dozės turėjo toksinį poveikį vaikingoms žiurkių patelėms, dėl kurio sumažėjo jauniklių išgyvenamumo indeksas ir sulėtėjo jų vystymasis.

Teratologiniai tyrimai su vaikingomis žiurkių patelėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 4,3 kartus didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, ir su vaikingomis triušėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 13 kartų didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, teratogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozės monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas

Tabletės danga

Dažai „Opadry II“, geltoni, 85F42129, kuriuose yra:
polivinilo alkoholio,
titano dioksido (E171),
makrogolio 3350,
talko,
geltonojo geležies oksido (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrios (aclar plėvelės/PVC/aliuminio arba PVC/PE/PVDC/aliuminio) lizdinės plokštelės, kuriose yra po 14 tablečių.

ADENURIC 120 mg tiekiamas pakuotėse po 14, 28, 42, 56, 84 arba 98 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. balandžio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. gruodžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADENURIC 80 mg plėvele dengtos tabletės
Febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 80 mg febuxostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (monohidrato pavidalu).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
42 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/447/001 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/002 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/005 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/006 42 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/007 56 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/008 98 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/013 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/014 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/015 42 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/016 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/017 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/018 98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADENURIC 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ
PVC/ACLAR/ALIUMINIO ARBA PVC/PE/PVDC/ALIUMINIO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADENURIC 80 mg tabletės
Febuxostatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Menarini International O. L. S. A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADENURIC 120 mg plėvele dengtos tabletės
Febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 120 mg febuxostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (monohidrato pavidalu).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
42 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/447/003 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/004 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/009 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/010 42 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/011 56 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/012 98 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/019 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/08/447/020 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/021 42 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/022 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/023 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/08/447/024 98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADENURIC 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ
PVC/ACLAR/ALIUMINIO ARBA PVC/PE/PVDC/ALIUMINIO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADENURIC 120 mg tabletės
Febuxostatium

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Menarini International O. L. S. A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADENURIC 80 mg plėvele dengtos tabletės ADENURIC 120 mg plėvele dengtos tabletės Febuksostatas (*Febuxostat*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADENURIC ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ADENURIC
3. Kaip vartoti ADENURIC
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADENURIC
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ADENURIC ir kam jis vartojamas

ADENURIC tablečių sudėtyje yra veikliosios medžiagos febüksostato; jomis gydoma podagra, kuria sergant organizme susidaro per daug cheminės medžiagos, vadinamos šlapimo rūgštimi (ir jos produktų – uratų). Kai kuriems žmonėms šlapimo rūgšties kraujyje gali susikaupti tiek daug, kad ji negali išlikti tirpi. Tokiu atveju sąnarių srityje ir inkstuose gali susiformuoti uratų kristalai. Dėl šių kristalų gali kilti ūmus, stiprus skausmas, sąnarys gali parausti, tapti įkaitęs ir patinti (tai vadinama podagros priepuoliu). Jeigu būseną neigydoma, sąnariuose ir aplink juos gali susidaryti didesnės nuosėdos, vadinamieji podagriniai mazgeliai. Šie mazgeliai gali pažeisti sąnarius ir kaulus.

ADENURIC mažina šlapimo rūgšties kiekį. Kai dėl ADENURIC vartojimo palaikomas mažas šlapimo rūgšties kiekis, kristalų susidarymas liaujasi ir ilgai simptomai susilpnėja. Jeigu ilgą laiką palaikomas pakankamai mažas šlapimo rūgšties kiekis, gali sumažėti ir podagriniai mazgeliai.

ADENURIC 120 mg tabletės taip pat vartojamos pernelyg didelės šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje, kuri gali susidaryti, kai piktybinės kraujo ligos pradedamos gydyti chemoterapiniais vaistais, gydymui ir profilaktikai.

Taikant chemoterapiją, sunaikinamos vėžio ląstelės ir atitinkamai padidėja šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, nebent užkertamas kelias šlapimo rūgšties susidarymui.

ADENURIC skirtas suaugusiems.

2. Kas žinotina prieš vartojant ADENURIC

ADENURIC vartoti negalima:

- jeigu yra alergija febüksostatui arba bet kuriai pagalbinei šių tablečių medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti ADENURIC:

- jeigu yra arba yra buvęs širdies nepakankamumas, širdies problemų arba insultas;
- jeigu sergate arba sirgote inkstų liga ir (arba) buvo sunki alerginė reakcija vartojant alopurinolį (vaistą podagros gydymui);
- jeigu sergate arba sirgote kepenų liga arba buvo nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- jeigu Jums taikomas gydymas nuo padidėjusio šlapimo rūgšties kiekio, kurį sukėlė *Lesch-Nyhan* sindromas (reta paveldima būklė, kurios metu būna per daug šlapimo rūgšties kraujyje)
- jeigu yra skydliaukės problemų.

Jeigu Jums atsirastų alerginių reakcijų vartojant ADENURIC, nutraukite šio vaisto vartojimą (žr. 4 skyrių). Alerginių reakcijų požymiai gali būti:

- išbėrimas, įskaitant sunkias jo formas (pvz., pūslių, mazgai, išbėrimas su atsisluoksniavimu), niežulys;
- galūnių arba veido patinimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- karščiavimas su padidėjusiais limfmazgiais;
- gyvybei pavojingos alerginės reakcijos su kvėpavimo ir širdies sustojimu.

Jūsų gydytojas gali nurodyti visam laikui nutraukti ADENURIC vartojimą.

Pasitaikė retų pranešimų, kad vartojant ADENURIC buvo gyvybei pavojingų odos išbėrimų (Stivenso-Džonsono sindromas), kurie iš pradžių atrodė kaip ant liemens susidarančios rausvos odos dėmės arba apskriti lopai su pūslele viduryje. Taip pat gali būti opelės burnoje, ryklėje, nosyje, ant lyties organų ir akių junginėje (raudonos ir pabrinkusios akys). Bėrimas gali plisti susidarant pūslėms arba odos lupimuisi.

Jeigu Jums atsirado Stivenso-Džonsono sindromas vartojant feboksostatą, niekada daugiau ADENURIC nevartokite. Jeigu atsirado išbėrimas ar išvardyti odos pakitimai, nedelsiant kreipkitės į gydytoją ir pasakykite jam, kad vartojate šį vaistą.

Jeigu Jus ištiko podagros priepuolis (ūmus, stiprus skausmas, sąnarys paraudęs, įkaitęs ir ištinęs), prieš pradėdami gydytis ADENURIC, palaukite, kol priepuolis liausis.

Kai kuriems žmonėms podagros priepuoliai paūmėja pradėjus vartoti vaistus, kontroliuojančius šlapimo rūgšties kiekį. Priepuoliai ištinka ne visus, tačiau priepuolių galite patirti net ir gydymosi ADENURIC metu, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis arba mėnesiais. Labai svarbu toliau vartoti ADENURIC, net jeigu ir patiriate priepuolį, nes ADENURIC toliau mažina šlapimo rūgšties kiekį. Jeigu vartosite ADENURIC kasdien, ilgainiui podagros priepuoliai retės ir taps mažiau skausmingi.

Prireikus, gydytojas dažnai skirs kitų vaistų, padėsiančių palengvinti priepuolių simptomus (sąnario skausmą ir patinimą).

Pacientams, kurių uratų koncentracija yra labai didelė (pvz., chemoterapija gydomiems pacientams), dėl gydymo šlapimo rūgšties koncentraciją mažinančiais vaistais, šlapimo takuose gali susidaryti ksantino nuosėdos, galimai ir akmenys, nors tokių reiškinį ADENURIC gydytiems pacientams naviko lizės sindromo tyrime nebuvo nustatyta.

Jūsų gydytojas gali Jūsų paprašyti atlikti kraujo tyrimus, kad įsitikintų, jog kepenys dirba normaliai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes jo saugumas ir veiksmingumas neištirtas.

Kitų vaistai ir ADENURIC

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kuri iš toliau išvardytų medžiagų, nes jos gali sąveikauti su ADENURIC ir gydytojas gali nuspręsti, kad reikia imtis tam tikrų priemonių. Pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jei vartojate:

- merkaptopuriną (vėžiui gydyti);
- azatriopriną (imuniniam atsakui slopinti);
- teofiliną (astmai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar ADENURIC gali pakenkti negimusiam kūdikiui. ADENURIC negalima vartoti nėštumo metu. Nėra žinoma, ar ADENURIC išsiskiria į moters pieną. Nevartokite ADENURIC, jei žindote kūdikį ar planuojate tai daryti.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Turite žinoti, kad vaisto vartojimo metu galite jausti svaigulį, mieguistumą ir sąstingį arba dilgčiojimą, neryškų matymą. Jeigu jaučiate šį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

ADENURIC sudėtyje yra laktozės

ADENURIC tabletėse yra laktozės (cukraus rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

ADENURIC sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ADENURIC

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Įprastinė dozė yra viena tabletė kartą per parą. Kitoje lizdinės plokštelės pusėje sužymėtos savaitės dienos. Tai padės patikrinti, ar suvartojote atitinkamai dienai skirtą tabletę.
- Tabletės vartojamos per burną, jas galima gerti valgio metu ar nevalgius.

Podagra

ADENURIC tiekiamas 80 mg arba 120 mg tabletėmis. Gydytojas skyrė Jums tinkamiausio stiprumo tabletes.

Toliau vartokite ADENURIC kasdien, net jeigu patiriate podagros paūmėjimą arba priepuolį.

Didelės šlapimo rūgšties koncentracijos profilaktikai ir gydymui pacientams, kuriems taikoma chemoterapija dėl vėžio

ADENURIC tiekiamas 120 mg tabletėmis.

Pradėkite gerti ADENURIC tabletes 2 dienas prieš chemoterapijos pradžią ir tęskite vartojimą pagal Jūsų gydytojo nurodymus. Dažniausiai gydymas yra trumpalaikis.

Vagelė, esanti ADENURIC 80mg tabletėje, skirta tik tabletei perlaužti, jeigu ją visą būtų sunku nuryti.

Ką daryti pavartojus per didelę ADENURIC dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote vaisto daugiau, nei reikia, klauskite gydytojo, ką turėtumėte daryti, arba kreipkitės į artimiausią greitosios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti ADENURIC

Jeigu pamiršote išgerti ADENURIC dozę, išgerkite iš karto prisiminę, nebent jau laikas vartoti kitą dozę. Tokiu atveju tiesiog praleiskite pamirštąją dozę ir suvartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti ADENURIC

Nenustokite vartoti ADENURIC be gydytojo nurodymo, net jeigu pasijutote geriau. Jeigu nustosite vartoti ADENURIC, šlapimo rūgšties kiekis gali pradėti didėti ir Jūsų simptomai pasunkės dėl susiformavusių naujų uratų kristalų Jūsų sąnariuose ir šalia jų bei bei inkstuose.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu atsirastų retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų) šalutinis poveikis, nes gali būti sunkių alerginių reakcijų:

- anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas vaistams (žr. taip pat 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- gyvybei pavojingas pūslelinis išbėrimas odoje ir kūno ertmių paviršiuje (burnos ir lyties organų gleivinių pažeidimai), skausmingų opų burnoje ir (arba) lyties organų srityje susidarymas, atsiradęs karščiavimas, gerklės skausmas ir nuovargis (Stivenso-Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė), arba padidėję limfmazgiai, kepenų padidėjimas, hepatitas (iki kepenų funkcijos nepakankamumo), baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais - DRESS) (žr. 2 skyrių);
- visame kūne išplitęs odos išbėrimas.

Dažnai (ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:

- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- viduriavimas;
- galvos skausmas;
- išbėrimas (įskaitant įvairius išbėrimus; žr. žemiau aprašytuose skirsniuose nedažnai ir “retai”);
- pykinimas;
- podagros simptomų sustiprėjimas;
- vietinis patinimas dėl skysčių susilaikymo audiniuose (edema),
- svaigulys,
- dusulys,
- niežulys,
- skausmas galūnėse, raumenų arba sąnarių skausmas,
- nuovargis.

Kiti šalutiniai aukščiau nepaminėti poveikiai išvardyti žemiau.

Nedažnai (ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:

- sumažėjęs apetitas, cukraus kiekio kraujyje pokyčiai (diabetas), kurių požymis gali būti sustiprėjęs troškulis, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, svorio padidėjimas;
- lytinio potraukio praradimas;
- miego sutrikimai, mieguistumas;
- sąstingis arba dilgčiojimas, jutimo susilpnėjimas arba pakitimas (hipestezija, hemiparezė arba parestezija), pakitęs skonio pojūtis, susilpnėjusi uoslė (hiposmija);
- nenormalūs širdies veiklos rodmenys EKG, nereguliarus arba dažnas širdies ritmas, širdies plakimo jautimas (palpitacija);
- karščio pylimas arba kaitimas (pvz., veido arba sprando paraudimas), kraujospūdžio padidėjimas, kraujavimas (hemoragijos, kurios pasitaiko tik kraujo ligomis sergantiems ir chemoterapija gydomiems pacientams dėl šių ligų);
- kosulys, nemalonus jausmas arba skausmas krūtinėje, nosies ir (arba) ryklės uždegimas (viršutinių kvėpavimo takų infekcija), bronchitas, apatinių kvėpavimo takų infekcija;
- burnos džiūvimas, pilvo skausmas arba nemalonus jausmas pilve arba pilvo pūtimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, rėmuo arba virškinimo sutrikimai, vidurių užkietėjimas, padažnėjęs tuštinimasis, vėmimas, nemalonus jautimas skrandyje;
- niežintis išbėrimas, dilgėlinė, odos uždegimas, odos spalvos pakitimai, mažos raudonos arba purpurinės dėmelės odoje, plokščios raudonos dėmės odoje, plokščias raudonas odos plotas su smulkiais susiliejančiais guzais, išbėrimas, paraudimo plotai ir dėmės odoje, padidėjęs prakaitavimas, prakaitavimas nakties metu, nuplikimas, odos paraudimas (eritema), žvynelinė, egzema, kitos odos būklės;
- mėšlungis, raumenų silpnumas, bursitas arba artritas (sąnarių uždegimas, dažnai pasireiškiantis skausmu, tinimu ir (arba) sustingimu), , nugaros skausmas, raumenų spazmas, raumenų ir (arba) sąnarių sąstingis;
- kraujas šlapime, nenormaliai dažnas šlapinimasis, nenormalūs šlapimo tyrimo rezultatai (padidėjęs baltymų kiekis šlapime), susilpnėjusi inkstų funkcija, šlapimo takų infekcija;
- skausmas arba nemalonus pojūtis krūtinėje;
- tulžies pūslės arba latakų akmenligė;
- padidėjęs skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje (TSH);
- kraujo cheminių rodmenų arba kraujo ląstelių, trombocitų kiekio pokyčiai (nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai);
- inkstų akmenligė;
- sutrikusi erekcija;
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija;
- neryškus matymas, regėjimo pokytis;
- ūžesys ausyse;
- sloga;
- opos burnoje;
- kasos uždegimas, kurio simptomai yra pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas;
- staigus potraukis šlapintis;
- skausmas;
- negalavimas;
- padidėjęs tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmuo kraujyje;
- užsigavimas (sumušimas);
- lūpų patinimas.

Retai (ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:

- raumenų pažeidimas – būklė, kuri retais atvejais gali būti sunki. Tai gali sukelti raumenų sutrikimus, ypač, jeigu tuo pačiu metu jūs blogai jaučiatės ar turite aukštą temperatūrą, juos gali sukelti raumenų suirimas. Nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją, jeigu jaučiate raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą;
- smarkus gilesnių odos sluoksnių patinimas, ypač patinimas apie akis, lyties organuose, rankose, kojose arba liežuvyje; dėl to gali staiga pasunkėti kvėpavimas;

- stiprus karščiavimas su tymams būdingu bėrimu, padidėję limfmazgiai, kepenų padidėjimas, hepatitas (iki kepenų funkcijos nepakankamumo), baltųjų kraujo kūnelių kiekio kraujyje padidėjimas (leukocitozė, su eozinofilija ar be jos);
- įvairaus pobūdžio odos bėrimai (pvz., su baltomis dėmėmis, pūslelėmis, pūliais pripildytomis pūslelėmis, odos atsisluoksniavimu, į tymus panašiu išbėrimu), išplitusi eritema, nekrozė, pūslinis odos ir gleivinės atsisluoksniavimas, sukeliantis eksfoliacinį bėrimą ir galimą sepsį (Stivenso-Džonsono sindromą / toksinę epidermio nekrolizę);
- nervingumas;
- troškulys;
- svorio sumažėjimas, padidėjęs apetitas, apetito netekimas (anoreksija), nepasiduodantis gydymui;
- mažas kraujo ląstelių (baltųjų ar raudonųjų) skaičius;
- šlapimo kiekio pokyčiai arba sumažėjimas dėl inkstų uždegimo (tubulointerstinis nefritas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- odos pageltimas (gelta)
- šlapimo pūslės infekcija;
- kepenų pažeidimas;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (raumenų pažeidimo rodiklis);
- staigi mirtis dėl širdies sutrikimo;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija);
- depresija;
- sutrikęs miegas;
- skonio pojūčio praradimas;
- deginimo pojūtis;
- vertigo;
- kraujotakos sutrikimas;
- plaučių uždegimas (pneumonija);
- burnos opos; burnos gleivinės uždegimas;
- skrandžio ir žarnų prakiurimas;
- rotatorių manžetės sindromas (peties ankštumo sindromas);
- reumatinio pobūdžio daugelio raumenų skausmas (polimialgija);
- karščio pojūtis;
- staigus apakimas dėl akies arterijos užsikimšimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADENURIC

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir tablečių lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADENURIC sudėtis

Veiklioji medžiaga yra febeksostatas.
Vienoje tabletėje yra 80 mg arba 120 mg febeksostato.

Pagalbinės medžiagos yra

Tabletės šerdys: laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hidratuotas koloidinis silicio oksidas.

Plėvelė: geltoni dažai „Opadry II“, 85F42129, kuriuose yra: polivinilo alkoholio, titano dioksido (E171), makrogolio 3350, talko, geltonojo geležies oksido (E172)

ADENURIC išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADENURIC yra gelsvos arba geltonos, kapsulės formos, plėvelė dengtos tabletės.
80 mg plėvelė dengtų tablečių vienoje pusėje yra užrašas „80“, kitoje pusėje yra laužimo vagelė.
120 mg plėvelė dengtų tablečių vienoje pusėje yra užrašas „120“.

ADENURIC 80 mg ir 120 mg supakuotas į skaidrias (aclar /PVC/aliuminio arba PVC/PE/PVDC/aliuminio) lizdines plokštelės po 14 tablečių.

ADENURIC 80 mg ir 120 mg tiekiamas kartoninėse dėžutėse po 14, 28, 42, 56, 84 arba 98 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prancūzija

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Berlin-Chemie / 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>