

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ADENURIC 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostatu.

Pomocná(é) látka(y) so známymi účinkami

Každá tableta obsahuje 76,50 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetložltá až žltá tableta, potiahnutá filmom, v tvare kapsuly, na jednej strane je vtlačené číslo "80" a na druhej strane deliaca ryha.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chronickej hyperurikémie pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov (vrátane anamnézy alebo prítomnosti tofu a/alebo dnavej artritídy).

ADENURIC je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná perorálna dávka ADENURICU je 80 mg denne bez ohľadu na jedlo. Ak je po 2-4 týždňoch koncentrácia kyseliny močovej v sére $> 6 \text{ mg/dL}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/L}$), môže sa zvážiť podávanie ADENURICU 120 mg raz denne.

ADENURIC funguje dostatočne rýchlo, aby bolo možné opätovné vyšetrenie kyseliny močovej v sére po 2 týždňoch. Terapeutickým cieľom je znížiť a udržiavať kyselinu močovú v sére pod 6 mg/dL ($357 \text{ } \mu\text{mol/L}$).

Odporúča sa profylaxia vzplanutia dnaveho záchvatu minimálne 6 mesiacov (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

U starších nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Poškodenie obličiek

Účinnosť a bezpečnosť neboli úplne vyhodnotené u pacientov s vážnym poškodením obličiek (klírens kreatinínu $< 30 \text{ mL/min}$, pozri časť 5.2).

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Poškodenie pečene

Účinnosť a bezpečnosť febuxostatu sa neštudovala u pacientov s ťažkou poruchou pečene (Child Pugh Trieda C).

Odporúčané dávkovanie u pacientov s miernym poškodením pečene je 80 mg. U pacientov so stredne závažným poškodením pečene sú k dispozícii iba obmedzené informácie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ADENURICU u detí do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Vnútorne použitie.

ADENURIC sa má užívať ústami a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri tiež časť 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne poruchy

U pacientov s už existujúcimi závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda alebo nestabilná angína pectoris) sa počas vývoja lieku a v jednej postregistračnej štúdii (CARES) pozoroval vyšší počet smrteľných kardiovaskulárnych príhod pri febuxostate v porovnaní s alopurinolom.

Avšak v následnej postregistračnej štúdii (FAST) febuxostat nebol horší ako alopurinol ohľadom výskytu fatálnych aj nefatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Liečba tejto skupiny pacientov sa má vykonávať opatrne a pacienti sa majú pravidelne sledovať.

Ďalšie podrobnosti o kardiovaskulárnej bezpečnosti febuxostatu nájdete v časti 4.8 a časti 5.1.

Alergia na lieky/precitlivenosť

Počas postmarketingových skúseností boli zhromaždené zriedkavé hlásenia závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane život ohrozujúceho Stevensovho Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku. Vo väčšine prípadov sa tieto reakcie vyskytli počas prvého mesiaca liečby febuxostatom.

Niektorí z týchto pacientov, ale nie všetci, hlásili poškodenie obličiek a/alebo predchádzajúcu hypersenzitivitu na allopurinol. Závažné hypersenzitívne reakcie vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) boli v niektorých prípadoch spojené s horúčkou, hematologickými zmenami a postihnutím obličiek alebo pečene.

Pacienti majú byť poučení o znakoch a symptómoch a majú byť dôsledne monitorovaní pre výskyt symptómov alergických/hypersenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8).

Liečba febuxostatom má byť ihneď ukončená pri výskyte závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, pretože skoré ukončenie liečby je spojené s lepšou prognózou. Ak sa u pacienta vyvinuli alergické/hypersenzitívne reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku, liečba febuxostatom sa u týchto pacientov nesmie znovu začať.

Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

Liečba febuxostatom sa nesmie začať, pokiaľ úplne neodzní akútny dnavý záchvat. Po začatí liečby sa môžu vyskytnúť dnavé záchvaty, a to kvôli zmene koncentrácie kyseliny močovej v sére vyplývajúcej z mobilizácie urátov uložených v tkanivách (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri začatí liečby febuxostatom sa odporúča profylaxia záchvatu najmenej 6 mesiacov pomocou NSAID alebo kolchicínu (pozri časť 5.2).

Ak sa dnavý záchvat vyskytne počas liečby febuxostatom, liečba sa nesmie prerušiť. Dnavý záchvat je potrebné zvládnuť podľa vhodnosti pre príslušného pacienta. Nepretržité podávanie febuxostatu znižuje frekvenciu a intenzitu dnavých záchvatov.

Ukladanie xantínu

U pacientov, u ktorých je významne zvýšená rýchlosť tvorby urátov (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm), mohla absolútna koncentrácia xantínu v moči v ojedinelých prípadoch zvýšiť natoľko, že bude možné jeho ukladanie v močovom trakte. Keďže nie sú žiadne skúsenosti s užívaním febuxostatu, u týchto skupín sa jeho užívanie neodporúča.

Merkaptopurín/azatioprín

Použitie febuxostatu sa neodporúča u pacientov, ktorí sú súčasne liečení merkaptopurínom alebo azatioprínom, pretože inhibícia xantínoxidázy febuxostatom môže spôsobiť zvýšenie plazmatických hladín merkaptopurínu/azatioprínu, čo môže viesť k závažnej toxicite. Ak nie je možné sa tejto kombinácii vyhnúť, odporúča sa dávku merkaptopurínu/azatioprínu redukovať na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časti 4.5 a 5.3).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní a dávka merkaptopurínu/azatioprínu má byť následne upravená na základe vyhodnotenia terapeutickej odpovede a nástupu možných toxických účinkov.

Prijemcovia orgánových transplantátov

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti u pacientov po transplantácii orgánov, preto sa užívanie febuxostatu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.1).

Teofylín

Súčasné podanie jednej dávky 80 mg febuxostatu a jednej dávky 400 mg teofylínu zdravým dobrovoľníkom neukázalo žiadnu farmakokinetickú interakciu (pozri časť 4.5). Febuxostat 80 mg sa môže používať u pacientov, ktorí sú súčasne liečení teofylínom bez rizika zvýšenia plazmatických hladín teofylínu. Nie sú dostupné údaje pre febuxostat 120 mg.

Poruchy pečene

Počas kombinovanej tretej fázy klinických štúdií boli u pacientov liečených febuxostatom pozorované mierne odchýlky v testoch funkcie pečene (5,0%). Pred začatím liečby febuxostatom a potom v pravidelných intervaloch sa odporúča vyšetriť funkciu pečene na základe klinického hodnotenia (pozri časť 5.1).

Poruchy štítnej žľazy

V otvorených rozšírených dlhodobých štúdiách boli u pacientov s dlhodobou liečbou febuxostatom (5,5%) pozorované zvýšené hodnoty TSH ($>5,5$ $\mu\text{IU/mL}$). Pri použití febuxostatu u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 5.1).

Laktóza

Tablety febuxostatu obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Merkaptopurín/azatioprín

Na základe mechanizmu účinku febuxostatu na inhibíciu xantínoxidázy (XO) sa ich súčasné užívanie neodporúča. Inhibícia XO febuxostatom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu týchto liekov a viesť k ich myelotoxicite. V prípade súčasného podávania febuxostatu, sa má dávka merkaptopurínu/azatioprínu redukovať na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky (pozri časti 4.5 a 5.3).

Adekvátnosť navrhovanej úpravy dávky, ktorá vychádzala z modelovacej a simulačnej analýzy predklinických údajov na potkanoch, bola potvrdená výsledkami klinickej štúdie liekových interakcií

u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali samotný azatioprin v dávke 100 mg a zníženú dávku azatioprinu (25 mg) v kombinácii s febuxostatom (40 alebo 120 mg).

Liekové interakčné štúdie febuxostatu s inou cytotoxickou chemoterapiou neboli vykonané. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa bezpečnosti febuxostatu počas inej cytotoxickej terapie.

Rosiglitazon/CYP2C8 substráty

Febuxostat sa ukázal ako slabý inhibítor CYP2C8 *in vitro*. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súčasné podanie perorálnej dávky 120 mg febuxostatu QD s jednou dávkou 4 mg perorálne podaného rosiglitazonu nemalo účinok na farmakokinetiku rosiglitazonu a jeho metabolit N-Desmethyl rosiglitazon, febuxostat nie je CYP2C8 enzýmový inhibítor *in vivo*. Súčasné podanie febuxostatu s rosiglitazonom alebo inými substrátmi CYP2C8 nevyžaduje úpravu dávky pre tieto liečivá.

Teofylín

Interakčná štúdia febuxostatu so zdravými dobrovoľníkmi sledovala či inhibícia xantínoxidázy môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie teofylínu v cirkulácii ako bolo pozorované pri použití iných inhibítorov xantínoxidázy. Výsledky štúdie ukázali, že súčasné podanie 80 mg febuxostatu QD s teofylínom 400 mg v jednej dávke nemá účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť teofylínu. Preto nie je potrebná špeciálna opatrnosť pri súčasnom podávaní teofylínu a febuxostatu. Nie sú dostupné údaje pre febuxostat 120 mg.

Naproxen a iné látky inhibujúce glukuronidáciu

Metabolizmus febuxostatu závisí na uridín glukuronyl transferáze (UGT). Lieky inhibujúce glukuronidáciu, ako napríklad NSAIDs a probenecid, by teoreticky mohli ovplyvniť eliminovanie febuxostatu. U zdravých osôb bolo súčasné užívanie febuxostatu a naproxenu 250 mg dvakrát denne spojené so zvýšenou expozíciou febuxostatu (C_{max} 28%, AUC 41% and $t_{1/2}$ 26%). V klinických štúdiách nebolo užívanie naproxenu ani iných NSAIDs/Cox-2 inhibítorov spojené so žiadnym významným zvýšením nežiaducich účinkov.

Febuxostat možno podávať spolu s naproxenom, pričom nie je potrebná žiadna úprava dávky febuxostatu alebo naproxenu.

Látky indukujúce glukuronidáciu

Silné lieky indukujúce enzýmy UGT by mohli viesť k zvýšenému metabolizmu a zníženej účinnosti febuxostatu. Monitorovanie kyseliny močovej v sére sa preto odporúča 1-2 týždne po začatí liečby silným liekom indukujúcim glukuronidáciu. Naopak, skončenie liečby indukujúcim liekom by mohlo viesť k zvýšeným koncentráciám febuxostatu v plazme.

Kolchicín/indometacín/hydrochlortiazid/warfarín

Febuxostat možno podávať súčasne s kolchicínom alebo indometacínom bez potreby upraviť dávku febuxostatu alebo súčasne podávaného liečiva.

Pri podávaní febuxostatu s hydrochlortiazidom nie je potrebná žiadna úprava dávky pre febuxostat.

Pri podávaní febuxostatu s warfarínom nie je potrebná žiadna úprava dávky pre warfarín. Podávanie febuxostatu (80 mg alebo 120 mg jedenkrát denne) s warfarínom nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku warfarínu u zdravých jedincov. INR a pôsobenie faktora VII tiež neboli ovplyvnené so súčasným podávaním febuxostatu.

Dezipramín/ substráty CYP2D6

Pri pokusoch *in vitro* sa ukázalo, že febuxostat je slabým inhibítorom CYP2D6. V štúdií so zdravými subjektmi spôsobilo 120 mg ADENURICU QD priemerne 22% nárast AUC dezipramínu, CYP2D6 substrátu, čo naznačuje možný slabý inhibičný účinok febuxostatu na enzým CYP2D6 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že súčasné podávanie febuxostatu s inými substrátmi CYP2D6 bude vyžadovať upravenie dávky pre tieto liečivá.

Antacidy

Ukázalo sa, že pri súčasnom užití antacidov s obsahom hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého sa oneskorí absorpcia febuxostatu (približne o 1 hodinu) a o 32% sa zníži hodnota C_{max} , ale nebola pozorovaná žiadna významná zmena AUC. Febuxostat možno preto užívať bez ohľadu na užívanie antacidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o veľmi obmedzenom počte gravidných žien užívajúcich febuxostat nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj alebo pôrod (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Febuxostat sa nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa febuxostat vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie tohto liečiva do mlieka a zhoršený vývin kojených mláďat. Nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Febuxostat sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie reprodukcie na zvieratách pri dávke do 48 mg/kg/deň nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu závislé od dávky (pozri časť 5.3). Vplyv ADENURICU na fertilitu u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní febuxostatu boli hlásené ospalosť, závraty, parestézia a rozmazané videnie. Pacienti by mali dbať na opatrnosť pred tým, než budú viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, pokiaľ nie sú pevne presvedčení, že ADENURIC neovplyvňuje nežiaduco ich výkonnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v klinických štúdiách (4 072 subjektov liečených najmenej dávkou od 10 mg do 300 mg), postregistračných štúdiách bezpečnosti (štúdia FAST: 3001 subjektov liečených najmenej dávkou od 80 mg do 120 mg) a počas postmarketingových skúseností sú vzplanutie dny, poruchy funkcie pečene, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, závraty, dyspnoe, vyrážka, pruritus, atalgia, myalgia, bolesť v končatinách, edém a únava. Tieto nežiaduce účinky boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostat, z ktorých niektoré boli spojené so systémovými príznakmi, a zriedkavé prípady náhleho srdcového úmrtia, sa vyskytli počas postmarketingových skúseností.

Prehľadný zoznam nežiaducich účinkov

Nižšie sú uvedené časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali u pacientov liečených febuxostatom.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v dlhodobých rozšírených štúdiách kombinovanej fázy 3, postregistračných štúdiách bezpečnosti a počas postmarketingových skúseností

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Zriedkavé</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*, anémia [#]
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita na liek*
Poruchy endokrinného systému	<u>Menej časté</u> Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreóza [#]

Poruchy oka	<u>Menej časté</u> Rozmazané videnie <u>Zriedkavé</u> <u>Oklúzia sietnicovej artérie[#]</u>
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Časté***</u> Vzplanutie dny <u>Menej časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti <u>Zriedkavé</u> Zníženie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, anorexia
Psychické poruchy	<u>Menej časté</u> Znížené libido, nespavosť <u>Zriedkavé</u> Nervozita, depresívna nálada [#] , porucha spánku [#]
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolesť hlavy, závraty <u>Menej časté</u> Parestézia, hemiparéza, ospanlivosť, letargia [#] , zmenená chuť, hypoestézia, hyposmia <u>Zriedkavé</u> Ageúzia [#] , pocit pálenia [#]
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Menej časté</u> Tinnitus <u>Zriedkavé[#]</u> Vertigo [#]
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Fibrilácia predsiení, palpitácie, abnormálne EKG, arytmia [#] <u>Zriedkavé</u> Náhle srdcové úmrtie*
Cievne poruchy	<u>Menej časté</u> Hypertenzia, sčervenanie, návaly tepla <u>Zriedkavé</u> Obehový kolaps [#]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u> Dyspnoe <u>Menej časté</u> Bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia dolných dýchacích ciest [#] , kašeľ, rinorea [#] <u>Zriedkavé</u> Pneumónia [#]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> Hnačka**, nevoľnosť <u>Menej časté</u> Bolesti brucha, bolesť brucha v hornej časti [#] , distenzia brucha, gastroezofageálny reflux, vracanie, suchosť v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti, vredy v ústach, opuch pier [#] , pankreatitída <u>Zriedkavé</u> Gastrointestinálna perforácia [#] , stomatitída [#]
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Časté</u> Abnormálna funkcia pečene** <u>Menej časté</u> Žlčové kamene <u>Zriedkavé</u> Hepatitída, žltacka*, poškodenie pečene*, cholecystitída [#]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u>

	Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie), pruritus <u>Menej časté</u> Dermatitída, urtikária, , poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, hyperhidróza, alopecia, ekzém[#], erytém, nočné potenie[#], psoriáza[#], svrbivá vyrážka[#] <u>Zriedkavé</u> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, angioedém*, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, morbilliformná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej - sústavy a spojivového tkaniva	<u>Časté</u> Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách[#] <u>Menej časté</u> Artritída, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť, svalové spazmy, napätie svalov, burzitída, opuch kĺbov[#], bolesť chrbta[#], muskuloskeletálna stuhnutosť[#], stuhnutosť kĺbov <u>Zriedkavé</u> Rabdomyolýza*, , syndróm rotátorovej manžety[#], reumatická polymyalgia[#]
Poruchy obličiek a močovej sústavy	<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematuria, polakisúria, proteinúria, nutkanie na močenie, infekcia močových ciest[#] <u>Zriedkavé</u> Tubulointersticiálna nefritída*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Edém, únava <u>Menej časté</u> Bolesť na hrudi, dyskomfort na hrudi, bolesť[#], malátnosť[#] <u>Zriedkavé</u> Smäd, pocit horúčavy[#]
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie WBC, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátovaj dehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi, zvýšená hodnota INR[#] <u>Zriedkavé</u> Zvýšenie glukózy v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie počtu červených krviniek v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<u>Menej časté</u> Kontúzia

*Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postmarketingových skúseností.

** Liečba akútnej neinfekčnej hnačky a abnormálne výsledky testov pečenej funkcie v kombinovanej štúdii fázy 3 sú častejšie u pacientov, ktorí sú súčasne liečení kolchicínom.

*** Pozri časť 5.1 pre výskyt vzplanutia dny v randomizovaných kontrolovaných štúdiách individuálnej fázy 3.

[#] Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postregistračných štúdií bezpečnosti

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostat, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy a anafylaktickej reakcie/šoku, sa vyskytli počas postmarketingových skúseností. Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza sú charakterizované progresívnymi kožnými vyrážkami spojenými s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach a podráždením očí. Hypersenzitívne reakcie na febuxostat môžu byť spojené s nasledujúcimi symptómami: kožné reakcie charakterizované infiltrovanými makulopapulóznymi erupciami, generalizovanými alebo exfoliatívnymi vyrážkami, ale aj kožnými léziami, edémom tváre, horúčkou, hematologickými abnormalitami ako je trombocytopénia a eozinofília a zasiahnutím jedného alebo viacerých orgánov (pečene a obličky, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy) (pozri časť 4.4).

Vzplanutia dny boli často pozorované krátko po začatí liečby a počas prvých mesiacov. Potom sa frekvencia vzplanutia dny znížila v závislosti od času. Odporúča sa profylaxia vzplanutia dny (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Liečba pacientov s prejavmi predávkovania je podporná a symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liek na liečbu dny, lieky inhibujúce produkciu kyseliny močovej. ATC kód: M04AA03

Mechanizmus účinku

Kyselina močová je koncový produkt metabolizmu purínov a vytvára sa v stupňoch hypoxantín → xantín → kyselina močová. Obidva stupne v uvedenom mechanizme sú katalyzované xantínoxidázou (XO). Febuxostat je derivát 2-aryltiazolu, ktorý dosahuje terapeutický účinok zníženia kyseliny močovej v sére selektívnou inhibíciou XO. Febuxostat je potentný nepurínový selektívny inhibítor XO (NP-SIXO), ktorého hodnota K_i *in vitro* je menej ako jeden nanomol. Ukázalo sa, že febuxostat účinne inhibuje oxidované aj redukované formy XO. V terapeutických koncentráciách febuxostat neinhibuje iné enzýmy, ktoré sa zúčastňujú na metabolizme purínu alebo pyrimidínu, konkrétne guaníndeaminázu, hypoxantínguanínfosforibozyltransferázu, orotát fosforibozyltransferázu, orotidín monofosfát dekarboxylázu alebo purínnukleozidfosforylázu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť ADENURICU bola preukázaná v troch kľúčových štúdiách fázy 3 (dve kľúčové štúdie APEX a FACT, a v pridanej štúdii CONFIRMS popísaných nižšie), ktoré boli uskutočnené na 4101 pacientoch s hyperurikémiou a dnou. V každej kľúčovej štúdii fázy 3 preukázal ADENURIC vynikajúcu schopnosť znížiť a udržať koncentrácie kyseliny močovej v sére porovnateľnú s allopurinolom. Primárny parameter účinnosti v APEX a FACT štúdiách predstavoval podiel pacientov, u ktorých boli koncentrácie kyseliny močovej v sére za posledné 3 mesiace $< 6,0$ mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$). V pridanej fáze 3 štúdii CONFIRMS, ktorej výsledky boli prvýkrát dostupné po registrácii Adenuricu, primárnym parametrom účinnosti bola časť pacientov, ktorých hladina urátov

v sére bola < 6,0 mg/dL na poslednom vyšetrení. Do týchto štúdií neboli zahrnutí pacienti s orgánovými transplantáciami (pozri časť 4.2).

Štúdia APEX: Štúdia účinnosti febuxostatu kontrolovaná na základe allopurinolu a placebo (APEX) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 28 týždňov. Randomizovaných bolo tisícšesťdesiatdva pacientov (1072): placebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 240 mg QD (n=134) alebo allopurinol (300 mg QD [n=258] u pacientov so základnou hodnotou kreatinínu v sére ≤1,5 mg/dL alebo 100 mg QD [n=10] u pacientov so základnou hodnotou kreatinínu v sére >1,5 mg/dL a ≤2,0 mg/dL). Dvestoštyridsať mg febuxostatu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

Štúdia APEX ukázala štatisticky významnú superioritu obidvoch liekov ADENURIC 80 mg QD a ADENURIC 120 mg QD pri liečbe *oproti* tradične používaným dávkam allopurinolu 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) v liečbe pri znižovaní kyseliny močovej pod úroveň 6 mg/dl (357 μmol/L) (pozri tabuľku 2 a obrázok 1).

Štúdia FACT: Štúdia kontrolovaná febuxostatom a allopurinolom (FACT) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 52 týždňov. Sedemstošesťdesiat pacientov (760) bolo randomizovaných: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 120 mg QD (n=251) alebo allopurinol 300 mg QD (n=253).

Štúdia FACT ukázala štatisticky významnú superioritu obidvoch liekov ADENURIC 80 mg a ADENURIC 120 mg QD pri liečbe *oproti* tradične používaným dávkam allopurinolu 300 mg v liečbe pri znižovaní kyseliny močovej a udržiavaní jej hodnoty pod 6 mg/dL (357 μmol/L).

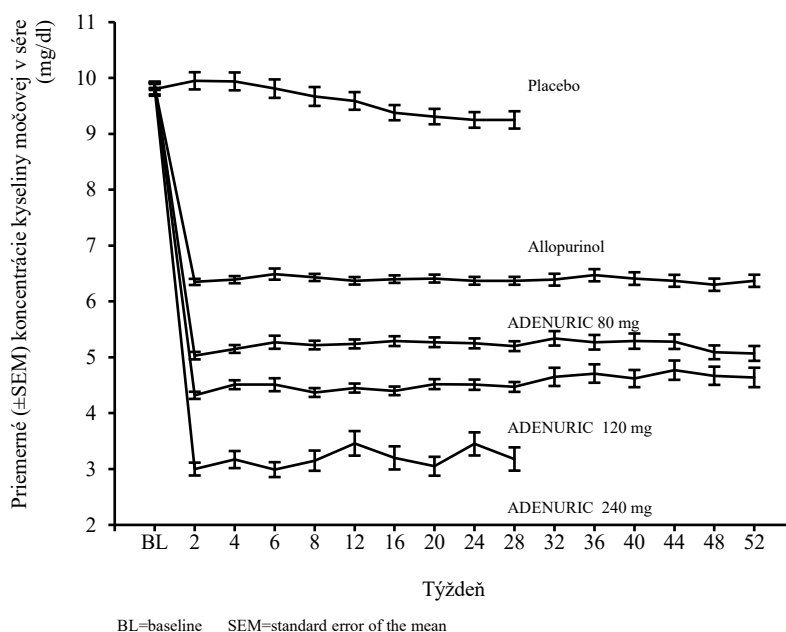
V tabuľke 2 sú výsledky primárneho parametra účinnosti:

Tabuľka 2
Percento pacientov s koncentraciami kyseliny močovej v sére <6,0 mg/dL (357 μmol/L)
Posledné tri mesačné návštevy

Štúdia	ADENURIC 80 mg QD	ADENURIC 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 týždňov)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 týždňov)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinované výsledky	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ výsledky od subjektov, ktorým bolo podávané buď 100 mg QD (n=10: pacienti so sérovým kreatinínom >1,5 a ≤2,0 mg/dL) alebo 300 mg QD (n=509) boli kvôli analýzam zoskupené.			
* p < 0,001 oproti allopurinolu, # p < 0,001 oproti 80 mg			

Schopnosť ADENURICU znížiť koncentrácie kyseliny močovej v sére bola pohotovú a pretrvávala. Zníženie koncentrácie kyseliny močovej v sére na <6,0 mg/dL (357 μmol/L) bolo zaznamenané počas návštevy v 2. týždni a udržovalo sa na rovnakej úrovni počas celej liečby. Priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére v čase pre každú skupinu podstupujúcu liečbu z dvoch kľúčových štúdií fázy 3 sú znázornené na obrázku 1.

Obrázok 1 Priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére v kombinovaných kľúčových štúdiách fázy 3



Poznámka: 509 pacientom bolo podávané 300 mg QD allopurinolu; 10 pacientom so sérovým kreatinínom $>1,5$ a $\leq 2,0$ mg/dL bolo podávaných 100 mg QD. (10 pacientov z 268 v štúdiu APEX).

Na vyhodnotenie bezpečnosti febuxostatu sa použilo 240 mg febuxostatu, čo je dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka.

CONFIRMS štúdia: CONFIRMS štúdia bola fáza 3 randomizovanej kontrolovanej 26-týždňovej štúdie, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť febuxostatu 40 mg a 80 mg v porovnaní s allopurinolom 300 mg alebo 200 mg u pacientov s dnou a hyperurikémiou. 2269 pacientov bolo náhodne rozdelených: Adenuric 40 mg QD ($n=757$), Adenuric 80 mg QD ($n=756$) alebo allopurinol 300/200 mg QD ($n=756$). Najmenej 65 % pacientov malo mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek (s klírensom kreatinínu 30-89 mL/min). Profylaxia opätovného vzplanutia dny bola záväzne nie menej ako 26 týždňov.

Počet pacientov s hladinou urátov $< 6,0$ mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) v sére počas posledného vyšetrenia bol 45% pre pacientov užívajúcich febuxostat 40 mg, 67% pre febuxostat 80 mg a 42 % pre allopurinol 300/200 mg.

Primárny parameter u podskupiny pacientov s poškodením obličiek

Štúdia APEX hodnotila účinnosť u 40 pacientov s poškodením obličiek (t.j. základný sérový kreatinín $> 1,5$ mg/dL a $\leq 2,0$ mg/dL). U subjektov s poškodením obličiek, ktorí boli náhodne vybratí na užívanie allopurinolu, bola pokrytá dávka 100 mg QD. ADENURIC dosiahol primárny parameter účinnosti u 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD) a 60% (240 mg QD) pacientov v porovnaní s 0 % v skupine užívajúcej 100 mg QD allopurinolu a skupine užívajúcej placebo.

Medzi percentuálnym poklesom kyseliny močovej v sére u zdravých subjektov bez ohľadu na ich funkciu obličiek neboli žiadne klinicky významné rozdiely (58% v skupine s normálnou funkciou obličiek a 55% v skupine so závažným poškodením obličiek).

Analýza pacientov s dnou a s poškodením obličiek bola prospektívne definovaná v CONFIRMS štúdiu a ukázala, že febuxostat bol podstatne viac účinný v znižovaní hladiny urátov ($< 6,0$ mg/dL) v sére v porovnaní s allopurinolom 300/200 mg u pacientov, ktorí mali dnu s mierne až stredne ťažkým poškodením obličiek (65% sledovaných pacientov).

Primárny parameter u skupiny pacientov s koncentráciou kyseliny močovej v sére ≥ 10 mg/dL
Približne u 40% pacientov (kombinované APEX a FACT) bola základná koncentrácia kyseliny močovej v sére ≥ 10 mg/dL. V tejto podskupine ADENURIC dosiahol primárny parameter účinnosti ($sUA < 6,0$ mg/dL počas posledných troch návštev) u 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD) a 66% (240 mg QD) pacientov v porovnaní s 9% v skupine užívajúcej 300 mg/100 mg QD allopurinolu a 0 % v skupine užívajúcej placebo.

V CONFIRMS štúdií pomer pacientov dosahujúcich primárny koncový bod účinnosti ($sUA < 6,0$ mg/dL počas posledného vyšetrenia) v skupine pacientov so základnou hladinou urátov v sére $\geq 10,0$ mg/dL liečených febuxostatom 40 mg QD bol 27 % (66/249), febuxostatom 80 mg QD 49 % (125/254) a s allopurinolom 300 mg/200 mg QD 31% (72/230).

Klinické výstupy: percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnového záchvatu
APEX štúdia: Počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť subjektov (36%) v skupine liečenej febuxostatom 120 mg vyžadovala liečbu vzplanutia dny porovnateľnú s febuxostatom 80 mg (28%), allopurinolom 300 mg (23%) a placebo (20%). Vzplanutie sa zvyšuje sledujúc obdobia profylaxie a postupne v priebehu času klesá. 46 -55% subjektov dostalo liečbu dnového vzplanutia od 8. do 28. týždňa. Vzplanutie dny počas posledných 4 týždňov štúdie (24.-28. týždeň) sa pozorovalo u 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) a 20% (placebo) subjektov.

FACT štúdia: Počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť subjektov (36%) v skupine liečenej febuxostatom 120 mg vyžadovala liečbu vzplanutia dny porovnateľnú s febuxostatom 80 mg (22%) a allopurinolom 300 mg (21%). Po 8-týždňovom období profylaxie incidencia vzplanutia sa zvýšila a postupne v priebehu času klesla (64% a 70% subjektov prijalo liečbu dnového vzplanutia od 8. do 52. týždňa). Vzplanutie dny počas posledných 4 týždňov štúdie (49.-52. týždeň) sa pozorovalo u 6-8% (febuxostat 80, 120 mg) a 11% (allopurinol 300 mg) subjektov.

Percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnového záchvatu (štúdia APEX a FACT) bolo číselne nižšie v skupinách, ktoré dosiahli priemernú neskoršiu koncentráciu urátov v sére $<6,0$ mg/dL, $<5,0$ mg/dL, alebo $<4,0$ mg/dL v porovnaní so skupinou, ktorá dosiahla priemernú neskoršiu koncentráciu urátov v sére $\geq 6,0$ mg/dL počas posledných 32 týždňov obdobia liečby (intervaly 20. týždeň – 24. týždeň až 49. – 52. týždeň).

Počas CONFIRMS štúdie percentuálny podiel pacientov, ktorí prijali liečbu dnového vzplanutia (v prvý deň počas 6 mesiacov) v skupine liečených febuxostatom 80 mg bol 31% a v skupine liečenej allopurinolom bolo 25%. Neboli pozorované žiadne rozdiely v pomere pacientov dostávajúcich liečbu na vzplanutie dny medzi skupinami liečenými febuxostatom 80 mg a 40 mg.

Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie

EXCEL štúdia (C02-021): Excel štúdia bola trojročná otvorená multicentrická randomizovaná štúdia fázy 3, allopurinolom kontrolovaná bezpečnostná rozšírená štúdia pacientov, ktorí dokončili kľúčové štúdie fázy 3 (APEX a FACT). Bolo zaradených všetkých 1086 pacientov: Adenuric 80 mg QD (n=649), Adenuric 120 mg QD (n=292) a allopurinol 300/100 mg QD (n=145). Okolo 69% pacientov nevyžadovalo žiadnu zmenu liečby vedúcu k dosiahnutiu konečnej ustálenej liečby. Pacienti, ktorí mali trikrát po sebe hladiny $sUA > 6,0$ mg/dl, boli vyradení.

Hladiny urátov v sére boli v priebehu času udržiavané (t.j. 91% pacientov so začiatkovou dávkou febuxostatu 80 mg a 93 % pacientov s dávkou febuxostatu 120 mg mali $sUA < 6$ mg/dl v 36. mesiaci).

Údaje získané počas troch rokov ukázali, že sa znížil výskyt dnových záchvatov u menej než 4% pacientov, ktorí vyžadovali liečbu záchvatu (t.j. viac než 96% pacientov nevyžadovalo liečbu záchvatu) v 16. až 24. a v 30. až 36. mesiaci.

46% pacientov s konečnou ustálenou liečbou febuxostatom 80 mg a 38% pacientov s febuxostatom 120 mg QD malo úplné rozpustenie primárnych hmatateľných tofov od začiatku po poslednú návštevu.

FOCUS štúdia (TMX-01-005) bola päť ročná otvorená multicentrická bezpečnostná rozšírená štúdia fázy 2 s pacientami, ktorí ukončili 4-týždňové dvojito zaslepené podávanie febuxostatu v štúdiu TMX-00-004. Bolo zaradených 116 pacientov, ktorí spočiatku dostávali febuxostat 80 mg QD. 62% pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávkovania pre udržanie sUA < 6 mg/dL a 38% pacientov vyžadovalo úpravu dávkovania s cieľom dosiahnuť stabilnú konečnú dávku.

Pomer pacientov s hladinou urátov v sére < 6,0 mg/dL (357 µmol/L) počas poslednej návštevy bol väčší ako 80% (81-100%) pre každú dávku febuxostatu.

Počas klinických štúdií fázy 3 boli pozorované mierne abnormality v testoch funkcie pečene u pacientov liečených febuxostatom (5,0%). Frekvencie výskytu týchto odchýlok boli podobné ako pri liečbe allopurinolom (4,2%) (pozri časť 4.4). Zvýšené hodnoty TSH (>5,5 µIU/ml) boli pozorované u pacientov liečených febuxostatom dlhodobo (5,5%) a pacientov liečených allopurinolom (5,8%) v dlhodobých otvorených rozšírených štúdiách (pozri časť 4.4).

Postmarketingové dlhodobé štúdie

Štúdia CARES bola multicentrickým, randomizovaným, dvojito zaslepeným, non-inferiority skúšaním porovnávajúcim kardiovaskulárne (KV) výstupy s febuxostatom v porovnaní s allopurinolom u pacientov s dnou a závažným kardiovaskulárnym (KV) ochorením v anamnéze, vrátane infarktu myokardu (IM), hospitalizácie pre nestabilnú angínu, koronárnej alebo cerebrálnej revaskularizácie, mŕtvice, prechodného ischemického záchvatu s hospitalizáciou, periférneho cievneho ochorenia alebo *diabetes mellitus* s evidentným mikrovaskulárnym alebo makrovaskulárnym ochorením. Pre dosiahnutie sUA menej ako 6 mg/dL bola dávka febuxostatu titrovaná od 40 mg do 80 mg (bez ohľadu na funkčnosť obličiek) a dávka allopurinolu bola titrovaná so 100 mg prírastkom od 300 do 600 mg u pacientov s normálnou funkciou a miernym poškodením obličiek a od 200 do 400 mg u pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek. Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdiu CARES bol čas do prvého výskytu MACE (Major adverse cardiovascular event), kompozit nefatálneho IM, nefatálnej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia a nestabilnej angíny s urgentnou koronárnou revaskularizáciou.

Cieľové ukazovatele (primárne a sekundárne) sa hodnotili podľa analýzy s úmyslom liečiť (intention-to-treat - ITT) zahŕňajúcej všetkých účastníkov klinického skúšania, ktorí boli randomizovaní a dostali aspoň jednu dávku dvojito zaslepeného lieku štúdie.

Celkovo 56,6 % pacientov prerušilo liečbu v rámci skúšania predčasne a 45 % pacientov nevykonalo všetky návštevy v skúšaní.

Celkom 6 190 pacientov bolo sledovaných po dobu s mediánom 32 mesiacov a medián trvania expozície bol 728 dní u pacientov v skupine s febuxostatom (n 3 098) a 719 dní v skupine s allopurinolom (n 3 092).

Primárny cieľový ukazovateľ MACE sa objavil v podobnej miere v skupinách liečených febuxostatom a allopurinolom (10,8 % vs. 10,4 % pacientov, v uvedenom poradí; pomer rizika [hazard ratio - HR] 1,03; obojstranný opakovaný 95 % interval spoľahlivosti [CI] 0,89-1,21).

Pri analýze jednotlivých zložiek MACE bola miera KV úmrtí vyššia pri febuxostate ako pri allopurinole (4,3 % vs. 3,2 % pacientov, HR 1,34, 95 % CI 1,03-1,73). Miera ostatných MACE bola podobná v skupinách s febuxostatom a allopurinolom, t.j. pre nefatálny IM (3,6 % vs. 3,8 % pacientov HR 0,93, 95 % CI 0,72 až 1,21), nefatálnu mŕtvicu (2,3 % vs. 2,3 % pacientov, HR 1,01, 95 % CI 0,73-1,41) a urgentnú revaskularizáciu kvôli nestabilnej angíne (1,6 % vs. 1,8 % pacientov, HR 0,86, 95 % CI 0,59-1,26). Aj miera úmrtnosti zo všetkých príčin bola vyššia pri febuxostate než pri allopurinole (7,8 % oproti 6,4 % pacientov, HR 1,22, 95 % CI 1,01-1,47), čo bolo spôsobené najmä vyššou mierou KV úmrtí v tejto skupine (pozri časť 4.4).

Miera uznanej hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, príjmov k hospitalizácii pre arytmiu bez ischemie, žilových tromboembolických udalostí a hospitalizácie pre prechodné ischemické záchvaty bola porovnateľná pre febuxostat a allopurinol.

Štúdia FAST bola prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným koncovým ukazovateľom porovnávajúca KV bezpečnostný profil febuxostatu oproti allopurinolu u pacientov s chronickou hyperurikémiou (pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov) a KV rizikovými faktormi (t. j. pacienti vo veku 60 rokov resp. starší a s aspoň jedným ďalším KV rizikovým faktorom). Vhodní pacienti dostali pred randomizáciou liečbu allopurinolom, u ktorých sa v prípade

potreby vyžadovala úprava dávky podľa klinického posúdenia, odporúčaní EULAR a schváleného dávkovania. Na konci úvodnej fázy s alopurinolom boli pacienti s hladinou sUA <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) alebo dostávajúci maximálnu tolerovanú dávku alebo maximálnu povolenú dávku alopurinolu randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu febuxostatom alebo alopurinolom. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie FAST bol čas do prvého výskytu akejkoľvek udalosti zaradenej do zloženého koncového ukazovateľa z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), ktorý zahŕňal: i) hospitalizáciu pre nefatálny infarkt myokardu/akútny koronárny syndróm (ACS) s pozitívnym biomarkerom; ii) nefatálnu cievnu mozgovú príhodu; iii) smrť v dôsledku kardiovaskulárnej príhody. Primárna analýza bola založená na prístupe podľa skutočne prijatej liečby (on-treatment, OT). Celkovo bolo randomizovaných 6 128 pacientov, 3 063 na febuxostat a 3 065 na alopurinol. V primárnej OT analýze febuxostat nebol horší ako alopurinol vo výskyte primárneho koncového ukazovateľa, ktorý sa vyskytol u 172 pacientov (1,72/100 pacientorokov) na febuxostate v porovnaní s 241 pacientmi (2,05/100 pacientorokov) na alopurinole, s upraveným HR 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT analýza pre primárny koncový ukazovateľ v podskupine pacientov s IM, cievnu mozgovú príhodu alebo AKS v anamnéze nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi liečebnými skupinami: v skupine s febuxostatom bolo 65 (9,5 %) pacientov s príhodami a 83 (11,8 %) pacientov s príhodami bolo v skupine s alopurinolom; upravené HR 1,02 (95 % CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$. Liečba febuxostatom nebola spojená s nárastom KV úmrtí alebo úmrtí zo všetkých príčin, celkovo ani v podskupine pacientov s anamnézou IM, cievnej mozgovej príhody alebo AKS. Celkovo bolo v skupine s febuxostatom menej úmrtí (62 KV úmrtí a 108 úmrtí zo všetkých príčin) ako v skupine s alopurinolom (82 KV úmrtí a 174 úmrtí zo všetkých príčin). Pri liečbe febuxostatom došlo k výraznejšiemu zníženiu hladín kyseliny močovej v porovnaní s liečbou alopurinolom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých subjektov sa maximálne koncentrácie febuxostatu v plazme (C_{max}) a plocha pod krivkou koncentrácie febuxostatu v plazme v priebehu času (AUC) zvýšili úmerne k dávke podľa toho, či boli podávané jednotlivé alebo viaceré dávky 10 mg až 120 mg. Pri dávkach medzi 120 mg a 300 mg je vyšší nárast AUC ako nárast úmerný dávke pozorovaný v prípade febuxostatu. Pri podávaní dávok 10 mg až 240 mg každých 24 hodín nedochádza k žiadnemu významnejšiemu nárastu. Febuxostat má zjavný priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) približne 5 až 8 hodín.

Farmakokinetické/ farmakodynamické analýzy jednotlivých skupín boli vykonané u 211 pacientov s hyperurikémiou a dnou, ktorí boli liečení ADENURICOM v množstve 40-240 mg QD. Vo všeobecnosti sú farmakokinetické parametre febuxostatu určené týmito analýzami v súlade s parametrami získanými u zdravých subjektov, čo znamená, že zdravé subjekty sú reprezentatívnou vzorkou na hodnotenie farmakokinetických, resp. farmakodynamických vlastností u skupiny pacientov s dnou.

Absorpcia

Febuxostat sa absorbuje veľmi rýchlo (t_{max} 1,0-1,5 hod.) a dobre (minimálne 84%).

Po jednej dávke alebo viacerých perorálnych 80 mg a 120 mg dávkach podávaných raz za deň má C_{max} hodnotu približne 2,8-3,2 $\mu\text{g/mL}$ v prípade 80 mg dávok a 5,0-5,3 $\mu\text{g/mL}$ v prípade 120 mg dávok. Absolútna biologická dostupnosť febuxostatu vo forme tabliet nebola stanovená.

Po viacerých perorálnych 80 mg dávkach podávaných raz denne alebo 120 mg dávke s jedlom obsahujúcim vysoký podiel tukov bol odmeraný 49% a 38% pokles C_{max} a 18% a 16% pokles AUC. V príslušných testoch však nebola pozorovaná žiadna klinicky významná zmena v percentuálnom poklese kyseliny močovej v sére (viacero 80 mg dávok). ADENURIC je preto možné užívať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Typický rovnovážny objem distribúcie (V_{ss}/F) febuxostatu je po podaní perorálnych dávok 10-300 mg od 29 do 75 l. Febuxostat sa viaže na proteíny v plazme približne v 99,2 %, (primárne na albumín), konštantne v priebehu celého rozsahu koncentrácie dosiahnutého dávkami 80 a 120 mg. Väzba aktívnych metabolitov na proteíny v plazme má rozsah približne od 82% do 91%.

Biotransformácia

Febuxostat sa metabolizuje do značnej miery konjugáciou *prostredníctvom* enzýmového systému uridíndifosfát-glukuronyltransferázy (UDPGT) a oxidáciou *prostredníctvom* cytochrómu P450 (CYP). Boli identifikované štyri farmakologicky aktívne hydroxylové metabolity, z ktorých sa tri vyskytujú v ľudskej plazme. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami ukázali, že tieto oxidačné metabolity boli vytvorené primárne pomocou CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 alebo CYP2C9 a febuxostat- glukuronid bol vytvorený najmä pomocou UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminácia

Febuxostat sa eliminuje *prostredníctvom* pečene aj *prostredníctvom* obličiek. Po podaní perorálnej dávky 80 mg febuxostatu označeného ^{14}C bolo približne 49% dávky znova získaných v moči ako nezmenený febuxostat (3%), acylglukuronid liečiva (30%), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (13%) a iné neznáme metabolity (3%). Okrem vylučovania obličkami bolo približne 45% dávky znova získaných v stolici ako nezmenený febuxostat (12%), acylglukuronid liečiva (1%), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (25%) a iné neznáme metabolity (7%).

Poškodenie obličiek

Po viacerých dávkach 80 mg ADENURICU u pacientov s miernym, stredne závažným alebo závažným poškodením obličiek sa hodnota $C_{\max}$ febuxostatu vzhľadom na subjekty s normálnou funkciou obličiek nezmenila. Priemerná celková AUC febuxostatu sa zvýšila približne 1,8-násobne od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ v skupine s normálnou funkciou obličiek po 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ v skupine so závažnou renálnou dysfunkciou. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC aktívnych metabolitov sa zvýšili 2- násobne pre $C_{\max}$ a 4-násobne pre AUC. U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek však nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Poškodenie pečene

Po viacerých 80 mg dávkach ADENURICU u pacientov s miernym poškodením pečene (Child-Pugh trieda A) alebo stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda B) sa hodnoty $C_{\max}$ a AUC febuxostatu a jeho metabolitov významne nezmenili v porovnaní so subjektmi s normálnou funkciou pečene. Neboli uskutočnené štúdie u pacientov so závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda C).

Vek

Neboli pozorované žiadne významné zmeny AUC febuxostatu alebo jeho metabolitov po viacerých perorálnych dávkach ADENURICU u starších ľudí v porovnaní s mladšími zdravými subjektmi.

Pohlavie

Po viacerých perorálnych dávkach ADENURICU boli hodnoty $C_{\max}$ o 24% vyššie u žien ako u mužov a hodnoty AUC boli o 12% vyššie u žien ako u mužov. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC upravené podľa hmotnosti boli však podobné medzi oboma pohlaviami. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa všeobecne pozorovali pri expozíciách vyšších než je maximálna expozícia u ľudí.

Farmakokinetické modelovanie a simulácia údajov získaných na potkanoch naznačuje, že pri súbežnom podávaní s febuxostatom sa klinická dávka merkaptopurínu/azatioprinu má znížiť na 20 % alebo menej % predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časť 4.4 a 4.5).

Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

U samčích potkanov bol štatisticky významný nárast tumorov močového mechúra (prechodnobunkový papilóm a karcinóm) zistený iba v spojení s množstvom xantínu v skupine s vysokou dávkou pri dávke približne 11 krát vyššej, ako je podávaná u ľudí. Nebol pozorovaný

signifikantný nárast žiadneho iného typu tumoru v samčích ani v samičích myšiach ani potkanoch. Tieto nálezy sa pokladajú za dôsledok purínového metabolizmu a zloženia moču špecifického pre príslušný druh a nemajú žiadny význam pre klinické použitie.

Štandardná skupina testov na genotoxicitu neodhalila žiadne biologicky významné genotoxické účinky pre febuxostat.

Zistilo sa, že febuxostat, podávaný v perorálnych dávkach maximálne 48 mg /kg za deň, nemal žiadne účinky na plodnosť a reprodukciu u samčích ani samičích potkanov.

Neboli zistené žiadne dôkazy oslabenej plodnosti, teratogénnych účinkov alebo poškodenia plodu spôsobené febuxostatom. Pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako sú expozície používané u ľudí sa zistila toxicita pre matky spojená s vysokými dávkami, ktorá bola sprevádzaná znížením indexu kojenia a spomaleným vývinom mláďat u potkanov. Teratologické štúdie uskutočnené u gravidných samíc potkanov pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako expozície u ľudí a u gravidných samíc králikov 13-krát vyšších ako expozície u ľudí, neodhalili žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
hydroxypropylcelulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný hydratovaný oxid kremičitý

Obal tablety

Opadry II, žltá, 85F42129, obsah:
polyvinyl alkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogoly 3350
mastenec
žltý oxid železnatý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný (Aclar/PVC/hliník alebo PVC/PE/PVDC/hliník) blister so 14 tabletami.

ADENURIC 80 mg je k dispozícii vo veľkosti balení s 14, 28, 42, 56, 84 a 98 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríl 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

ADENURIC 120 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostatu.

Pomocná(é) látka(y) so známymi účinkami

Každá tableta obsahuje 114,75 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetložltá až žltá tableta, potiahnutá filmom, v tvare kapsuly, na jednej strane vtlačené číslo "120".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ADENURIC je indikovaný na liečbu chronickej hyperurikémie pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov (vrátane anamnézy alebo prítomnosti tofu a/alebo dnavej artritídy).

ADENURIC je indikovaný na prevenciu a liečbu hyperurikémie u dospelých pacientov podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov pri strednom až vysokom riziku syndrómu rozpadu nádoru (TLS, Tumor Lysis Syndrome).

ADENURIC je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dna: Odporúčaná perorálna dávka ADENURICU je 80 mg denne bez ohľadu na jedlo. Ak je po 2-4 týždňoch koncentrácia kyseliny močovej v sére > 6 mg/dL (357 μmol/L), môže sa zvážiť podávanie ADENURICU 120 mg raz denne.

ADENURIC funguje dostatočne rýchlo, aby bolo možné opätovné vyšetrenie kyseliny močovej v sére po 2 týždňoch. Terapeutickým cieľom je znížiť a udržiavať kyselinu močovú v sére pod 6 mg/dL (357 μmol/L).

Odporúča sa profylaxia vzplanutia dnaveho záchvatu minimálne 6 mesiacov (pozri časť 4.4).

Syndróm rozpadu nádoru: Odporúčaná perorálna dávka ADENURICU je 120 mg raz denne bez ohľadu na jedlo.

ADENURIC sa má začať podávať dva dni pred začiatkom cytotoxickej liečby a pokračovať v podávaní minimálne 7 dní, avšak liečba sa môže predĺžiť na 9 dní podľa dĺžky trvania chemoterapie na základe klinického posúdenia.

Starší ľudia

U starších nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Poškodenie obličiek

Účinnosť a bezpečnosť neboli úplne vyhodnotené u pacientov s vážnym poškodením obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min, pozri časť 5.2)

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Poškodenie pečene

Účinnosť a bezpečnosť febuxostatu sa neštudovala u pacientov s ťažkou poruchou pečene (Child Pugh Trieda C).

Dna: Odporúčané dávkovanie u pacientov s miernym poškodením pečene je 80 mg. U pacientov so stredne závažným poškodením pečene sú k dispozícii iba obmedzené informácie.

Syndróm rozpadu nádoru: v kľúčovej štúdii tretej fázy (FLORENCE) boli z účasti na štúdii vylúčení iba pacienti s ťažkou insuficienciou pečene. U pacientov zaradených do štúdie nebola požadovaná úprava dávky na základe funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ADENURICU u detí do 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Vnútorne použitie.

ADENURIC sa má užívať ústami a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri tiež časť 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne poruchy

Liečba chronickej hyperurikémie

U pacientov s už existujúcimi závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda alebo nestabilná angína pectoris) sa počas vývoja lieku a v jednej postregistračnej štúdii (CARES) pozoroval vyšší počet smrteľných kardiovaskulárnych príhod pri febuxostate v porovnaní s alopurinolom.

Avšak v následnej postregistračnej štúdii (FAST) febuxostat nebol horší ako alopurinol ohľadom výskytu fatálnych aj nefatálnych kardiovaskulárnych príhod.

Liečba tejto skupiny pacientov sa má vykonávať opatrne a pacienti sa majú pravidelne sledovať.

Ďalšie podrobnosti o kardiovaskulárnej bezpečnosti febuxostatu nájdete v časti 4.8 a časti 5.1

Prevenia a liečba hyperurikémie u pacientov s rizikom syndrómu rozpadu nádoru (TLS)

U pacientov, podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov pri strednom až vysokom riziku syndrómu rozpadu nádoru, liečených ADENURICOM, musí byť monitorovaná funkcia srdca, ako je klinicky vhodné.

Alergia na lieky/precitlivenosť

Počas postmarketingových skúseností boli zhromaždené zriedkavé hlásenia závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane život ohrozujúceho Stevensovho Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku. Vo väčšine prípadov sa tieto reakcie vyskytli počas prvého mesiaca liečby febuxostatom.

Niektorí z týchto pacientov, ale nie všetci, hlásili poškodenie obličiek a/alebo predchádzajúcu hypersenzitivitu na allopurinol. Závažné hypersenzitívne reakcie vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) boli v niektorých prípadoch spojené s horúčkou, hematologickými zmenami a postihnutím obličiek alebo pečene.

Pacienti majú byť poučení o znakoch a symptómoch a majú byť dôsledne monitorovaní pre výskyt symptómov alergických/hypersenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8).

Liečba febuxostatom má byť ihneď ukončená pri výskyte závažných alergických/hypersenzitívnych reakcií, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, pretože skoré ukončenie liečby je spojené s lepšou prognózou. Ak sa u pacienta vyvinuli alergické/hypersenzitívne reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a akútnej anafylaktickej reakcie/šoku, liečba febuxostatom sa u týchto pacientov nesmie znovu začať.

Akútne záchvaty dny (vzplanutie dny)

Liečba febuxostatom sa nesmie začať, pokiaľ úplne neodzníe akútny dnový záchvat. Po začatí liečby sa môžu vyskytnúť dnové záchvaty, a to kvôli zmene koncentrácie kyseliny močovej v sére vyplývajúcej z mobilizácie urátov uložených v tkanivách (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri začatí liečby febuxostatom sa odporúča profylaxia záchvatu najmenej 6 mesiacov pomocou NSAID alebo kolchicínu (pozri časť 4.2).

Ak sa dnový záchvat vyskytne počas liečby febuxostatom, liečba sa nesmie prerušiť. Dnový záchvat je potrebné zvládnuť podľa vhodnosti pre príslušného pacienta. Nepretržité podávanie febuxostatu znižuje frekvenciu a intenzitu dnových záchvatov.

Ukladanie xantínu

U pacientov, u ktorých je významne zvýšená rýchlosť tvorby urátov (napr. malígne ochorenie a jeho liečba, Leschov-Nyhanov syndróm), mohla absolútna koncentrácia xantínu v moči v ojedinelých prípadoch zvýšiť natol'ko, že bude možné jeho ukladanie v močovom trakte. To nebolo pozorované v kľúčovej štúdii s ADENURICOM pri syndróme rozpadu nádoru. Keďže nie sú žiadne skúsenosti s užívaním febuxostatu, jeho užívanie u pacientov s Leschov-Nyhanovým syndrómom sa neodporúča.

Meraptopurín/azatioprín

Použitie febuxostatu sa neodporúča u pacientov, ktorí sú súčasne liečení meraptopurínom alebo azatioprínom, pretože inhibícia xantínoxidázy febuxostatom môže spôsobiť zvýšenie plazmatických hladín meraptopurínu/azatioprínu, čo môže viesť k závažnej toxicite.

Ak nie je možné sa tejto kombinácii vyhnúť, odporúča sa dávku meraptopurínu/azatioprínuredukovať na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časti 4.5 a 5.3).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní a dávka meraptopurínu/azatioprínu má byť následne upravená na základe vyhodnotenia terapeutického odpovede a nástupu možných toxických účinkov.

Príjemcovia orgánových transplantátov

Doteraz nie sú žiadne skúsenosti u pacientov po transplantácii orgánov, preto sa užívanie febuxostatu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.1).

Teofylín

Súčasné podanie jednej dávky 80 mg febuxostatu a jednej dávky 400 mg teofylínu zdravým dobrovoľníkom neukázalo žiadnu farmakokinetickú interakciu (pozri časť 4.5). Febuxostat 80mg sa môže používať u pacientov, ktorí sú súčasne liečení teofylínom bez rizika zvýšenia plazmatických hladín teofylínu. Nie sú dostupné údaje pre febuxostat 120 mg.

Poruchy pečene

Počas kombinovanej tretej fázy klinických štúdií boli u pacientov liečených febuxostatom pozorované mierne odchýlky v testoch funkcie pečene (5,0%). Pred začatím liečby febuxostatom a potom v pravidelných intervaloch sa odporúča vyšetriť funkciu pečene na základe klinického hodnotenia (pozri časť 5.1).

Poruchy štítnej žľazy

V otvorených rozšírených dlhodobých štúdiách boli u pacientov s dlhodobou liečbou febuxostatom (5,5%) pozorované zvýšené hodnoty TSH ($>5,5$ $\mu\text{IU/mL}$). Pri použití febuxostatu u pacientov so zmenenou funkciou štítnej žľazy sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 5.1).

Laktóza

Tablety febuxostatu obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Merkaptopurin/azatioprín

Na základe mechanizmu účinku febuxostatu na inhibíciu xantínoxidázy (XO) sa súčasné používanie febuxostatu neodporúča. Inhibícia XO febuxostatom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu týchto liekov a viesť k ich myelotoxicite. V prípade súčasného podávania febuxostatu, sa má dávka merkaptopurínu/azatioprínu redukovať na 20 % alebo menej predtým predpísanej dávky (pozri časti 4.5 a 5.3).

Adekvátnosť navrhovanej úpravy dávky, ktorá vychádzala z modelovacej a simulačnej analýzy predklinických údajov na potkanoch, bola potvrdená výsledkami klinickej štúdie liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali samotný azatioprín v dávke 100 mg a zníženú dávku azatioprínu (25 mg) v kombinácii s febuxostatom (40 alebo 120 mg).

Liekové interakčné štúdie febuxostatu s inou cytotoxickou chemoterapiou neboli vykonané. V kľúčovej štúdii bol pri syndróme rozpadu nádoru podávaný febuxostat v dávke 120 mg denne pacientom podstupujúcim rôzne chemoterapeutické režimy, vrátane monoklonálnych protilátok. Interakcie medzi liekmi neboli v priebehu tejto štúdie zaznamenané. Možné interakcie s ktorýmkoľvek súčasne podávaným cytotoxickým liekom však nie je možné vylúčiť.

Rosiglitazon/CYP2C8 substráty

Febuxostat sa ukázal ako slabý inhibítor CYP2C8 *in vitro*. V štúdii so zdravými dobrovoľníkmi súčasné podanie perorálnej dávky 120 mg febuxostatu QD s jednou dávkou 4 mg perorálne podaného rosiglitazonu nemalo účinok na farmakokinetiku rosiglitazonu a jeho metabolit N-Desmethyl rosiglitazon, febuxostat nie je CYP2C8 enzýmový inhibítor *in vivo*. Súčasné podanie febuxostatu s rosiglitazonom alebo inými substrátmi CYP2C8 nevyžaduje úpravu dávky pre tieto liečivá.

Teofylín

Interakčná štúdia febuxostatu so zdravými dobrovoľníkmi sledovala, či inhibícia xantínoxidázy môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie teofylínu v cirkulácii ako bolo pozorované pri použití iných inhibítorov xantínoxidázy. Výsledky štúdie ukázali, že súčasné podanie 80 mg febuxostatu QD s teofylínom 400 mg v jednej dávke nemá účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť teofylínu. Preto nie je potrebná špeciálna opatrnosť pri súčasnom podávaní teofylínu a febuxostatu. Nie sú dostupné dáta pre febuxostat 120 mg.

Naproxen a iné látky inhibujúce glukuronidáciu

Metabolizmus febuxostatu závisí na uridín glukuronyl transferáze (UGT). Lieky inhibujúce glukuronidáciu, ako napríklad NSAIDs a probenecid by teoreticky mohli ovplyvniť eliminovanie febuxostatu. U zdravých osôb bolo súčasné užívanie febuxostatu a naproxenu 250 mg dvakrát denne spojené so zvýšenou expozíciou febuxostatu (C_{max} 28%, AUC 41% and $t_{1/2}$ 26%). V klinických štúdiách nebolo užívanie naproxenu ani iných NSAIDs/Cox-2 inhibítorov spojené so žiadnym významným zvýšením nežiaducich účinkov.

Febuxostat možno podávať spolu s naproxenom, pričom nie je potrebná žiadna úprava dávky febuxostatu alebo naproxenu.

Látky indukujúce glukuronidáciu

Silné lieky indukujúce enzýmy UGT by mohli viesť k zvýšenému metabolizmu a zníženej účinnosti febuxostatu. Monitorovanie kyseliny močovej v sére sa preto odporúča 1-2 týždne po začatí liečby silným liekom indukujúcim glukuronidáciu. Naopak, skončenie liečby indukujúcim liekom by mohlo viesť k zvýšeným koncentráciám febuxostatu v plazme.

Kolchicín/indometacín/hydrochlortiazid/warfarín

Febuxostat možno podávať súčasne s kolchicínom alebo indometacínom bez potreby upraviť dávku febuxostatu alebo súčasne podávaného liečiva.

Pri podávaní febuxostatu s hydrochlortiazidom nie je potrebná žiadna úprava dávky pre febuxostat.

Pri podávaní febuxostatu s warfarínom nie je potrebná žiadna úprava dávky pre warfarín. Podávanie febuxostatu (80 mg alebo 120 mg jedenkrát denne) s warfarínom nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku warfarínu u zdravých jedincov. INR a pôsobenie faktora VII tiež neboli ovplyvnené so súčasným podávaním febuxostatu.

Dezipramín/ substráty CYP2D6.

Pri pokusoch *in vitro* sa ukázalo, že febuxostat je slabým inhibítorom CYP2D6. V štúdií so zdravými subjektmi spôsobilo 120 mg ADENURICU QD priemerne 22% nárast AUC dezipramínu, CYP2D6 substrátu, čo naznačuje možný slabý inhibičný účinok febuxostatu na enzým CYP2D6 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že súčasné podávanie febuxostatu s inými substrátmi CYP2D6 bude vyžadovať upravenie dávky pre tieto liečivá.

Antacidy

Ukázalo sa, že pri súčasnom užití antacidov s obsahom hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého sa oneskorí absorpcia febuxostatu (približne o 1 hodinu) a o 32% sa zníži hodnota C_{max} , ale nebola pozorovaná žiadna významná zmena AUC. Febuxostat možno preto užívať bez ohľadu na užívanie antacidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o veľmi obmedzenom počte gravidných žien užívajúcich febuxostat nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj alebo pôrod (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Febuxostat sa nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa febuxostat vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie tohto liečiva do mlieka a zhoršený vývin kojených mláďat. Nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Febuxostat sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie reprodukcie na zvieratách pri dávke do 48 mg/kg/deň nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu závislé od dávky (pozri časť 5.3). Vplyv ADENURICU na fertilitu u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní febuxostatu boli hlásené ospalosť, závraty, parestézia a rozmazané videnie. Pacienti by mali dbať na opatrnosť pred tým, než budú viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, pokiaľ nie sú pevne presvedčení, že ADENURIC neovplyvňuje nežiaduco ich výkonnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v klinických štúdiách (4 072 subjektov liečených najmenej dávkou od 10 mg do 300 mg), postregistračných štúdiách bezpečnosti (štúdia FAST: 3001 subjektov liečených najmenej dávkou od 80 mg do 120 mg) a počas postmarketingových skúseností u pacientov s dnou sú vzplanutia dny, poruchy funkcie pečene, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, závraty, dyspnoe, vyrážka, pruritus, atalgia, myalgia, bolesť v končatinách, edém a únava. Tieto nežiaduce účinky boli

väčšinou mierne alebo stredne závažné. Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostat, z ktorých niektoré boli spojené so systémovými príznakmi, a zriedkavé prípady náhleho srdcového úmrtia, sa vyskytli počas postmarketingových skúseností.

Prehľadný zoznam nežiaducich účinkov

Nižšie sú uvedené časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali u pacientov liečených febuxostatom.

Frekvencie výskytu sú stanovené na základe štúdií a postmarketingových skúseností u pacientov s dnou.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v dlhodobých rozšírených štúdiách kombinovanej fázy 3, postregistračných štúdiách bezpečnosti a počas postmarketingových skúseností u pacientov s dnou

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Zriedkavé</u> Pancytopenia, trombocytopenia, agranulocytóza*, anémia [#]
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita na liek*
Poruchy endokrinného systému	<u>Menej časté</u> Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreóza [#]
Poruchy oka	<u>Menej časté</u> Rozmazané videnie <u>Zriedkavé</u> Oklúzia sietnicovej artérie [#]
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Časté***</u> Vzplanutie dny <u>Menej časté</u> Diabetes mellitus, hyperlipidémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti <u>Zriedkavé</u> Zníženie hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, anorexia
Psychické poruchy	<u>Menej časté</u> Znížené libido, nespavosť <u>Zriedkavé</u> Nervozita, depresívna nálada [#] , porucha spánku [#]
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolesť hlavy, závraty <u>Menej časté</u> Parestézia, hemiparéza, ospalivosť, letargia [#] , zmenená chuť, hypoestézia, hyposmia <u>Zriedkavé</u> Ageúzia [#] , pocit pálenia [#]
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Menej časté</u> Tinnitus <u>Zriedkavé</u> [#] Vertigo [#]
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Fibrilácia predsieni, palpitácie, abnormálne EKG, blok ľavého ramienka (pozri časť <u>Syndróm rozpadu nádoru</u>), sínusová tachykardia (pozri časť <u>Syndróm rozpadu nádoru</u>), arytmia [#] <u>Zriedkavé</u> Náhle srdcové úmrtie*
Cievne poruchy	<u>Menej časté</u>

	Hypertenzia, sčervenanie, návaly tepla, hemorágia (pozri časť <u>Syndróm rozpadu nádoru</u>) <u>Zriedkavé</u> Obehový kolaps [#]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u> Dyspnoe <u>Menej časté</u> Bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia dolných dýchacích ciest [#] , kašeľ, rinorea [#] <u>Zriedkavé</u> Pneumónia [#]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Časté</u> Hnačka**, nevoľnosť <u>Menej časté</u> Bolesti brucha, bolesť brucha v hornej časti [#] , distenzia brucha, gastroezofageálny reflux, vracanie, suchosť v ústach, dyspepsia, zápcha, častá stolica, nadúvanie, gastrointestinálne ťažkosti, vredy v ústach, opuch pier [#] , pankreatitída <u>Zriedkavé</u> Gastrointestinálna perforácia [#] , stomatitída [#]
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Časté</u> Abnormálna funkcia pečene** <u>Menej časté</u> Žlčové kamene <u>Zriedkavé</u> Hepatitída, žltacka*, poškodenie pečene *, cholecystitída [#]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Vyrážka (vrátane rôznych druhov vyrážky hlásených s nižšou frekvenciou, pozri nižšie), pruritus <u>Menej časté</u> Dermatitída, urtikária, poruchy sfarbenia kože, kožné lézie, petechie, makulózna vyrážka, makulopapulózna vyrážka, papulózna vyrážka, hyperhidróza, alopecia, ekzém [#] , erytém, nočné potenie [#] , psoriáza [#] , svrbivá vyrážka [#] <u>Zriedkavé</u> Toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, angioedém*, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, generalizovaná vyrážka (závažná)*, exfoliatívna vyrážka, folikulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, morbilliformná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Časté</u> Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách [#] <u>Menej časté</u> Artritída, bolesti svalov a kĺbov, svalová slabosť, svalové spazmy, napätie svalov, burzitída, opuch kĺbov [#] , bolesť chrbta [#] , muskuloskeletálna stuhnutosť [#] , stuhnutosť kĺbov <u>Zriedkavé</u> Rabdomyolýza*, syndróm rotátorovej manžety [#] , reumatická polymyalgia [#]
Poruchy obličiek a močovej sústavy	<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie, nefrolitiáza, hematuria, polakisúria, proteinúria, nutkanie na močenie, infekcia močových ciest [#] <u>Zriedkavé</u> Tubulointersticiálna nefritída*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Menej časté</u> Erektálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Edém, únava <u>Menej časté</u> Bolesť na hrudi, dyskomfort na hrudi, bolesť [#] , malátnosť [#] <u>Zriedkavé</u> Smäd, pocit horúčavy [#]
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Menej časté</u> Zvýšenie amylázy v krvi, zníženie počtu trombocytov, zníženie WBC, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie kreatínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, pokles hemoglobínu, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie triglyceridov v krvi, zvýšenie cholesterolu v krvi, zníženie hematokritu, zvýšenie laktátovaj dehydrogenázy v krvi, zvýšenie draslíka v krvi, zvýšená hodnota INR [#] <u>Zriedkavé</u> Zvýšenie glukózy v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie počtu červených krviniek v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi [*]
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<u>Menej časté</u> Kontúzia

* Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postmarketingových skúseností.

** Liečba akútnej neinfekčnej hnačky a abnormálne testy pečenej funkcie v kombinovanej štúdiu fázy 3 sú častejšie u pacientov, ktorí sú súčasne liečení kolchicínom

*** Pozri časť 5.1 pre výskyt vzplanutia dny v randomizovaných kontrolovaných štúdiách individuálnej fázy 3.

[#] Nežiaduce reakcie pochádzajúce z postregistračných štúdií bezpečnosti

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zriedkavé závažné hypersenzitívne reakcie na febuxostat, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickéj epidermálnej nekrolýzy a anafylaktickej reakcie/šoku, sa vyskytli počas postmarketingových skúseností. Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza sú charakterizované progresívnymi kožnými vyrážkami spojenými s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach a podráždením očí. Hypersenzitívne reakcie na febuxostat môžu byť spojené s nasledujúcimi symptómami: kožné reakcie charakterizované infiltrovanými makulopapulóznymi erupciami, generalizovanými alebo exfoliatívnymi vyrážkami, ale aj kožnými léziami, edémom tváre, horúčkou, hematologickými abnormalitami ako je trombocytopenia a eozinofília a zasiahnutím jedného alebo viacerých orgánov (pečeň a obličky, vrátane tubulointersticiálnej nefritídy) (pozri časť 4.4).

Vzplanutia dny boli často pozorované krátko po začatí liečby a počas prvých mesiacov. Potom sa frekvencia vzplanutia dny znížila v závislosti od času. Odporúča sa profylaxia vzplanutia dny (pozri časti 4.2 a 4.4).

Syndróm rozpadu nádoru

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V randomizovanej dvojito zaslepenej kľúčovej štúdiu tretej fázy FLORENCE (FLO-01), ktorá porovnáva febuxostat s allopurinolom (346 pacientov podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov so stredným až vysokým TLS), iba 22 (6,4%) pacientov zaznamenalo nežiaduce účinky, konkrétne 11 (6,4%) v každej liečenej skupine. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierna alebo stredne silná.

Celkovo štúdia FLORENCE nepreukázala žiadne ďalšie závažné bezpečnostné skutočnosti v porovnaní s prechádzajúcimi skúsenosťami s ADENURICOM pri liečbe dny, okrem nasledujúcich troch nežiaducich účinkov (uvedených vyššie v tabuľke 1).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: blok ľavého ramienka, sínusová tachykardia

Poruchy ciev:
Menej časté: hemorágia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Liečba pacientov s prejavmi predávkovania je podporná a symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiuratiká (liečba dny), liečivá potlačujúce tvorbu kyseliny močovej, ATC kód: M04AA03

Mechanizmus účinku

Kyselina močová je koncový produkt metabolizmu purínov a vytvára sa v stupňoch hypoxantín → xantín → kyselina močová. Obidva stupne v uvedenom mechanizme sú katalyzované xantínoxidázou (XO). Febuxostat je derivát 2-aryltiazolu, ktorý dosahuje terapeutický účinok zníženia kyseliny močovej v sére selektívnou inhibíciou XO. Febuxostat je potentný nepurínový selektívny inhibítor XO (NP-SIXO), ktorého hodnota K_i *in vitro* je menej ako jeden nanomol. Ukázalo sa, že febuxostat účinne inhibuje oxidované aj redukované formy XO. V terapeutických koncentráciách febuxostat neinhibuje iné enzýmy, ktoré sa zúčastňujú na metabolizme purínu alebo pyrimidínu, konkrétne guanindeaminázu, hypoxantínguanínfosforibozyltransferázu, orotát fosforibozyltransferázu, orotidín monofosfát dekarboxylázu alebo purínnukleozidfosforylázu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dna

Účinnosť ADENURICU bola preukázaná v troch kľúčových štúdiách fázy 3 (v dvoch kľúčových štúdiách APEX a FACT a v pridanej CONFIRMS štúdii popísaných nižšie), ktoré boli uskutočnené na 4101 pacientoch s hyperurikémiou a dnou. V každej kľúčovej štúdii fázy 3 preukázal ADENURIC vynikajúcu schopnosť znížiť a udržať koncentrácie kyseliny močovej v sére porovnateľnú s allopurinolom. Primárny parameter účinnosti v APEX a FACT štúdiách predstavoval podiel pacientov, u ktorých boli koncentrácie kyseliny močovej v sére za posledné 3 mesiace < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L). V pridanej fáze 3 štúdii CONFIRMS, ktorej výsledky boli prvýkrát dostupné po registrácii Adenuricu, primárnym parametrom účinnosti bola časť pacientov, ktorých hladina urátov v sére bola < 6,0 mg/dL na poslednom vyšetrení. Do týchto štúdií neboli zahrnutí pacienti s orgánovými transplantáciami (pozri časť 4.2).

Štúdia APEX: Štúdia účinnosti febuxostatu kontrolovaná na základe allopurinolu a placebo (APEX) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 28 týždňov. Randomizovaných bolo tisícšesťdesiatdva pacientov (1072): placebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 240 mg QD (n=134) alebo allopurinol (300 mg QD [n=258] u pacientov so základnou hodnotou kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dL alebo 100 mg QD [n=10] u pacientov so základnou hodnotou kreatinínu v sére $> 1,5$ mg/dL a $\leq 2,0$ mg/dL). Dvestoštyridsať mg febuxostatu (dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka) bolo použitých ako dávka na vyhodnotenie bezpečnosti.

Štúdia APEX ukázala štatisticky významnú superioritu obidvoch liekov ADENURIC 80 mg QD a ADENURIC 120 mg QD pri liečbe *oproti* tradične používaným dávkam allopurinolu 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) v liečbe pri znižovaní kyseliny močovej pod úroveň 6 mg/dl (357 µmol/L) (pozri tabuľku 2 a obrázok 1).

Štúdia FACT: Štúdia kontrolovaná febuxostatom a allopurinolom (FACT) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 v trvaní 52 týždňov. Sedemstošesťdesiat pacientov (760) bolo randomizovaných: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 120 mg QD (n=251), alebo allopurinol 300 mg QD (n=253).

Štúdia FACT ukázala štatisticky významnú superioritu obidvoch liekov ADENURIC 80 mg a ADENURIC 120 mg QD pri liečbe *oproti* tradične používaným dávkam allopurinolu 300 mg v liečbe pri znižovaní kyseliny močovej a udržiavaní jej hodnoty pod 6 mg/dL (357 µmol/L).

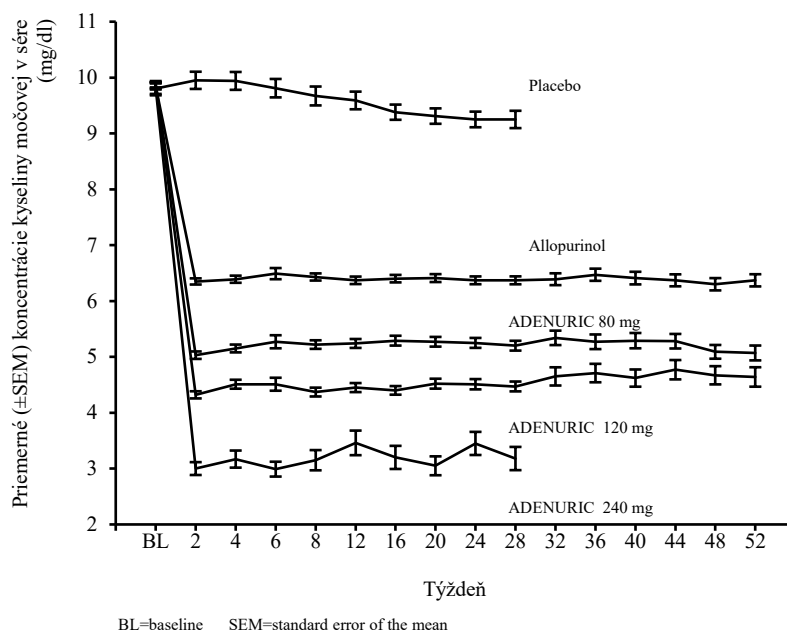
V tabuľke 2 sú výsledky primárneho parametra účinnosti:

Tabuľka 2
Percento pacientov s koncentraciami kyseliny močovej v sére <6,0 mg/dL (357µmol/L)
Posledné tri mesačné návštevy

Štúdia	ADENURIC 80 mg QD	ADENURIC 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 týždňov)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 týždňov)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Kombinované výsledky	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ výsledky od subjektov, ktorým bolo podávané buď 100 mg QD (n=10: pacienti so sérovým kreatinínom >1,5 a ≤2,0 mg/dL) alebo 300 mg QD (n=509) boli kvôli analýzám zoskupené.			
* p < 0,001 oproti allopurinolu, # p < 0,001 oproti 80 mg			

Schopnosť ADENURICU znížiť koncentrácie kyseliny močovej v sére bola pohotová a pretrvávala. Zníženie koncentrácie kyseliny močovej v sére na <6,0 mg/dL (357 µmol/L) bolo zaznamenané počas návštevy v 2. týždni a udržovalo sa na rovnakej úrovni počas celej liečby. Priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére v čase pre každú skupinu podstupujúcu liečbu z dvoch kľúčových štúdií fázy 3 sú znázornené na obrázku 1.

Obrázok 1 Priemerné koncentrácie kyseliny močovej v sére v kombinovaných kľúčových štúdiách fázy 3



Poznámka: 509 pacientom bolo podávané 300 mg QD allopurinolu; 10 pacientom so sérovým kreatinínom $>1,5$ a $\leq 2,0$ mg/dL bolo podávaných 100 mg QD. (10 pacientov z 268 v štúdiu APEX).

Na vyhodnotenie bezpečnosti febuxostatu sa použilo 240 mg febuxostatu, čo je dvojnásobne vyššia dávka ako je najvyššia odporúčaná dávka.

CONFIRMS štúdia: CONFIRMS štúdia bola fáza 3 randomizovanej kontrolovanej 26-týždňovej štúdie, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť febuxostatu 40 mg a 80 mg v porovnaní s allopurinolom 300 mg alebo 200 mg u pacientov s dnou a hyperurikémiou. 2269 pacientov bolo náhodne rozdelených: Adenuric 40 mg QD (n=757), Adenuric 80 mg QD (n=756) alebo allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Najmenej 65 % pacientov malo mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek (s klírensom kreatinínu 30-89 mL/min). Profylaxia opätovného vzplanutia dny bola záväzne nie menej ako 26 týždňov.

Počet pacientov s hladinou urátov $< 6,0$ mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) v sére počas posledného vyšetrenia bol 45% pre pacientov užívajúcich febuxostat 40 mg, 67% pre febuxostat 80 mg a 42 % pre allopurinol 300/200 mg.

Primárny parameter u podskupiny pacientov s poškodením obličiek

Štúdia APEX hodnotila účinnosť u 40 pacientov s poškodením obličiek (t.j. základný sérový kreatinín $> 1,5$ mg/dL a $\leq 2,0$ mg/dL). U subjektov s poškodením obličiek, ktorí boli náhodne vybratí na užívanie allopurinolu, bola pokrytá dávka 100mg QD. ADENURIC dosiahol primárny parameter účinnosti u 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD) a 60% (240 mg QD) pacientov v porovnaní s 0% v skupine užívajúcej 100 mg QD allopurinolu a skupine užívajúcej placebo.

Medzi percentuálnym poklesom kyseliny močovej v sére u zdravých subjektov bez ohľadu na ich funkciu obličiek neboli žiadne klinicky významné rozdiely (58% v skupine s normálnou funkciou obličiek a 55% v skupine so závažným poškodením obličiek).

Analýza pacientov s dnou a s poškodením obličiek bola prospektívne definovaná v CONFIRMS štúdiu a ukázala, že febuxostat bol podstatne viac účinný v znižovaní hladiny urátov ($< 6,0$ mg/dL) v sére v porovnaní s allopurinolom 300/200 mg u pacientov, ktorí mali dnu s mierne až stredne ťažkým poškodením obličiek (65% sledovaných pacientov).

Primárny parameter u skupiny pacientov s koncentráciou kyseliny močovej v sére ≥ 10 mg/dL

Približne u 40% pacientov (kombinované APEX a FACT) bola základná koncentrácia kyseliny močovej v sére ≥ 10 mg/dL. V tejto podskupine ADENURIC dosiahol primárny parameter účinnosti

(sUA (< 6,0 mg/dL počas posledných troch návštev) u 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD) a 66% (240 mg QD) pacientov v porovnaní s 9% v skupine užívajúcej 300 mg/100 mg QD allopurinolu a 0 % v skupine užívajúcej placebo.

V CONFIRMS štúdií, pomer pacientov dosahujúcich primárny koncový bod účinnosti (sUA < 6,0 mg/dL počas posledného vyšetrenia) v skupine pacientov so základnou hladinou urátov v sére $\geq 10,0$ mg/dL liečených febuxostatom 40 mg QD bol 27 % (66/249), febuxostatom 80 mg QD 49 % (125/254) a s allopurinolom 300 mg/200 mg QD 31% (72/230).

Klinické výstupy: percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnavého záchvatu.

APEX štúdia: Počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť subjektov (36%) v skupine liečenej febuxostatom 120 mg vyžadovala liečbu vzplanutia dny porovnateľnú s febuxostatom 80 mg (28%), allopurinolom 300 mg (23%) a placebom (20%). Vzplanutie sa zvyšuje sledujúc obdobie profylaxie a postupne v priebehu času klesá. 46 -55% subjektov dostalo liečbu dnového vzplanutia od 8 do 28 týždňa. Vzplanutie dny počas posledných 4 týždňov štúdie (24.-28. týždeň) sa pozorovalo u 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) a 20% (placebo) subjektov.

FACT štúdia: Počas 8-týždňového obdobia profylaxie väčšia časť subjektov (36%) v skupine liečenej febuxostatom 120 mg vyžadovala liečbu vzplanutia dny porovnateľnú s febuxostatom 80 mg (22%) a allopurinolom 300 mg (21%). Po 8-týždňovom období profylaxie incidencia vzplanutia sa zvýšila a postupne v priebehu času klesla (64% a 70% subjektov prijalo liečbu dnového vzplanutia od 8. do 52. týždňa). Vzplanutie dny počas posledných 4 týždňov štúdie (49.-52. týždeň) sa pozorovalo u 6-8% (febuxostat 80, 120 mg) a 11% (allopurinol 300 mg) subjektov.

Percento pacientov, ktorí vyžadovali liečbu kvôli vzplanutiu dnavého záchvatu (štúdia APEX a FACT) bolo číselne nižšie v skupinách, ktoré dosiahli priemernú neskoršiu koncentráciu urátov v sére <6,0 mg/dL, <5,0 mg/dL alebo <4,0 mg/dL v porovnaní so skupinou, ktorá dosiahla priemernú neskoršiu koncentráciu urátov v sére $\geq 6,0$ mg/dL počas posledných 32 týždňov obdobia liečby (intervaly 20. týždeň – 24. týždeň až 49. – 52. týždeň).

Počas CONFIRMS štúdie percentuálny podiel pacientov, ktorí prijali liečbu dnového vzplanutia (v prvý deň počas 6 mesiacov) v skupine liečených febuxostatom 80 mg bol 31% a v skupine liečenej allopurinolom bolo 25%. Neboli pozorované žiadne rozdiely v pomere pacientov dostávajúcich liečbu na vzplanutie dny medzi skupinami liečenými febuxostatom 80 mg a 40 mg.

Dlhodobé otvorené rozšírené štúdie

EXCEL štúdia (C02-021): Excel štúdia bola trojročná otvorená multicentrická randomizovaná štúdia fázy 3 allopurinolom kontrolovaná bezpečnostná rozšírená štúdia pacientov, ktorí dokončili kľúčové štúdie fázy 3 (APEX a FACT). Bolo zaradených všetkých 1086 pacientov: Adenuric 80 mg QD (n=649), Adenuric 120 mg QD (n=292) a allopurinol 300/100 mg QD (n=145). Okolo 69% pacientov nevyžadovalo žiadnu zmenu liečby vedúcu k dosiahnutiu konečnej ustálenej liečby. Pacienti, ktorí mali trikrát po sebe hladiny sUA > 6,0 mg/dL, boli vyradení.

Hladiny urátov v sére boli v priebehu času udržiavané (tj. 91% pacientov so začiatočnou dávkou febuxostatu 80 mg a 93 % pacientov s dávkou febuxostatu 120 mg mali sUA < 6 mg/dL v 36. mesiaci).

Údaje získané počas troch rokov ukázali, že sa znížil výskyt dnavých záchvatov u menej než 4% pacientov, ktorí vyžadovali liečbu záchvatu (t.j. viac než 96% pacientov nevyžadovalo liečbu záchvatu) v 16. až 24. mesiaci. Toto bolo spojené so zmenšením veľkosti tofu, ktoré viedlo k úplnému rozpusteniu u 54% subjektov v 16.-24. a 30.-36. mesiaci.

46% pacientov s konečnou ustálenou liečbou febuxostatom 80 mg a 38% pacientov s febuxostatom 120 mg QD malo úplné rozpustenie primárnych hmatateľných tofov od začiatku po poslednú návštevu.

FOCUS štúdia (TMX-01-005) bola päť ročná otvorená multicentrická bezpečnostná rozšírená štúdia fázy 2 s pacientami, ktorí ukončili 4-týždňové dvojito zaslepené podávanie febuxostatu v štúdií TMX-

00-004. Bolo zaradených 116 pacientov, ktorí spočiatku dostávali febuxostat 80 mg QD. 62% pacientov nevyžadovalo žiadnu úpravu dávkovania pre udržanie sUA < 6 mg/dL a 38% pacientov vyžadovalo úpravu dávkovania s cieľom dosiahnuť stabilnú konečnú dávku.

Pomer pacientov s hladinou urátov v sére < 6,0 mg/dL (357 µmol/L) počas poslednej návštevy bol väčší ako 80% (81-100%) pre každú dávku febuxostatu.

Počas klinických štúdií fázy 3 boli pozorované mierne abnormality v testoch funkcie pečene u pacientov liečených febuxostatom (5,0%). Frekvencie výskytu týchto odchýlok boli podobné ako pri liečbe allopurinolom (4,2%) (pozri časť 4.4). Zvýšené hodnoty TSH (>5,5 µIU/ml) boli pozorované u pacientov liečených febuxostatom dlhodobo (5,5%) a pacientov liečených allopurinolom (5,8%) v dlhodobých otvorených rozšírených štúdiách (pozri časť 4.4).

Postmarketingové dlhodobé štúdie

Štúdia CARES bola multicentrickým, randomizovaným, dvojito zaslepeným, non-inferiority skúšaním porovnávajúcim kardiovaskulárne (KV) výstupy s febuxostatom v porovnaní s alopurinolom u pacientov s dnou a závažným kardiovaskulárnym (KV) ochorením v anamnéze, vrátane infarktu myokardu (IM), hospitalizácie pre nestabilnú angínu, koronárnej alebo cerebrálnej revaskularizácie, mŕtvice, prechodného ischemického záchvatu s hospitalizáciou, periférneho cievneho ochorenia alebo diabetes mellitus s evidentným mikrovaskulárnym alebo makrovaskulárnym ochorením. Pre dosiahnutie sUA menej ako 6 mg/dL bola dávka febuxostatu titrovaná od 40 mg do 80 mg (bez ohľadu na funkčnosť obličiek) a dávka alopurinolu bola titrovaná so 100 mg prírastkom od 300 do 600 mg u pacientov s normálnou funkciou a miernym poškodením obličiek a od 200 do 400 mg u pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek. Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdií CARES bol čas do prvého výskytu MACE (Major adverse cardiovascular event), kompozit nefatálneho IM, nefatálnej cievnej mozgovej príhody, KV úmrtia a nestabilnej angíny s urgentnou koronárnou revaskularizáciou.

Cieľové ukazovatele (primárne a sekundárne) sa hodnotili podľa analýzy s úmyslom liečiť (intention-to-treat - ITT) zahŕňajúcej všetkých účastníkov klinického skúšania, ktorí boli randomizovaní a dostali aspoň jednu dávku dvojito zaslepeného lieku štúdie.

Celkovo 56,6 % pacientov prerušilo liečbu v rámci skúšania predčasne a 45 % pacientov nevykonalo všetky návštevy v skúšaní.

Celkom 6 190 pacientov bolo sledovaných po dobu s mediánom 32 mesiacov a medián trvania expozície bol 728 dní u pacientov v skupine s febuxostatom (n 3 098) a 719 dní v skupine s alopurinolom (n 3 092).

Primárny cieľový ukazovateľ MACE sa objavil v podobnej miere v skupinách liečených febuxostatom a alopurinolom (10,8 % vs. 10,4 % pacientov, v uvedenom poradí; pomer rizika [hazard ratio - HR] 1,03; obojstranný opakovaný 95 % interval spoľahlivosti [CI] 0,89-1,21).

Pri analýze jednotlivých zložiek MACE bola miera KV úmrtí vyššia pri febuxostate ako pri alopurinole (4,3 % vs. 3,2 % pacientov, HR 1,34, 95 % CI 1,03-1,73). Miera ostatných MACE bola podobná v skupinách s febuxostatom a alopurinolom, t.j. pre nefatálny IM (3,6 % vs. 3,8 % pacientov HR 0,93, 95 % CI 0,72 až 1,21), nefatálnu mŕtvicu (2,3 % vs. 2,3 % pacientov, HR 1,01, 95 % CI 0,73-1,41) a urgentnú revaskularizáciu kvôli nestabilnej angíne (1,6 % vs. 1,8 % pacientov, HR 0,86, 95 % CI 0,59-1,26). Aj miera úmrtnosti zo všetkých príčin bola vyššia pri febuxostate než pri alopurinole (7,8 % oproti 6,4 % pacientov, HR 1,22, 95 % CI 1,01-1,47), čo bolo spôsobené najmä vyššou mierou KV úmrtí v tejto skupine (pozri časť 4.4).

Miera uznannej hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, príjmov k hospitalizácii pre arytmiu bez ischemie, žilových tromboembolických udalostí a hospitalizácie pre prechodné ischemické záchvaty bola porovnateľná pre febuxostat a alopurinol.

Štúdia FAST bola prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným koncovým ukazovateľom porovnávajúca KV bezpečnostný profil febuxostatu oproti alopurinolu u pacientov s chronickou hyperurikémiou (pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov) a KV rizikovými faktormi (t. j. pacienti vo veku 60 rokov resp. starší a s aspoň jedným ďalším KV rizikovým faktorom). Vhodní pacienti dostali pred randomizáciou liečbu alopurinolom, u ktorých sa v prípade potreby vyžadovala úprava dávky podľa klinického posúdenia, odporúčaní EULAR a schváleného dávkovania. Na konci úvodnej fázy s alopurinolom boli pacienti s hladinou sUA <0,36 mmol/l

(<6 mg/dl) alebo dostávajúci maximálnu tolerovanú dávku alebo maximálnu povolenú dávku alopurinolu randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu febuxostatom alebo alopurinolom. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie FAST bol čas do prvého výskytu akejkoľvek udalosti zaradenej do zloženého koncového ukazovateľa z Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), ktorý zahŕňal: i) hospitalizáciu pre nefatálny infarkt myokardu/akútny koronárny syndróm (ACS) s pozitívnym biomarkerom; ii) nefatálnu cievnu mozgovú príhodu; iii) smrť v dôsledku kardiovaskulárnej príhody. Primárna analýza bola založená na prístupe podľa skutočne prijatej liečby (on-treatment, OT). Celkovo bolo randomizovaných 6 128 pacientov, 3 063 na febuxostat a 3 065 na alopurinol. V primárnej OT analýze febuxostat nebol horší ako alopurinol vo výskyte primárneho koncového ukazovateľa, ktorý sa vyskytol u 172 pacientov (1,72/100 pacientorokov) na febuxostate v porovnaní s 241 pacientmi (2,05/100 pacientorokov) na alopurinole, s upraveným HR 0,85 (95 % CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT analýza pre primárny koncový ukazovateľ v podskupine pacientov s IM, cievnu mozgovou príhodou alebo AKS v anamnéze nepreukázala žiadny významný rozdiel medzi liečebnými skupinami: v skupine s febuxostatom bolo 65 (9,5 %) pacientov s príhodami a 83 (11,8 %) pacientov s príhodami bolo v skupine s alopurinolom; upravené HR 1,02 (95 % CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$. Liečba febuxostatom nebola spojená s nárastom KV úmrtí alebo úmrtí zo všetkých príčin, celkovo ani v podskupine pacientov s anamnézou IM, cievnej mozgovej príhody alebo AKS. Celkovo bolo v skupine s febuxostatom menej úmrtí (62 KV úmrtí a 108 úmrtí zo všetkých príčin) ako v skupine s alopurinolom (82 KV úmrtí a 174 úmrtí zo všetkých príčin). Pri liečbe febuxostatom došlo k výraznejšiemu zníženiu hladín kyseliny močovej v porovnaní s liečbou alopurinolom.

Syndróm rozpadu nádoru

Účinnosť a bezpečnosť ADENURICU v prevencii a liečbe syndrómu rozpadu nádoru skúmala štúdia FLORENCE (FLO-01). ADENURIC preukázal superioritu a rýchlejšiu aktivitu v znižovaní urátov v porovnaní s alopurinolom.

FLORENCE bola randomizovaná (1:1), dvojito zaslepená štúdia tretej fázy, kľúčová štúdia, ktorá porovnávala ADENURIC v dávke 120 mg raz denne s alopurinolom v dávke 200 až 600 mg denne (priemerná denná dávka [$\pm$ štandardná odchýlka]: 349,7 $\pm$ 112,90 mg) v kontrole hladiny kyseliny močovej v sére. Vhodní pacienti boli indikovaní na liečbu alopurinolom alebo bez liečby rasburikázou. Primárne parametre účinnosti boli plocha pod krivkou sérovej kyseliny močovej ($AUC_{sUA_{1-8}}$) a zmena hladiny sérového kreatinínu (sC), obidva rozdiely boli stanovené medzi východnou hodnotou a hodnotou v dni 8.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 346 pacientov s hematologickým zhubným nádorom podstupujúcich chemoterapiu a so stredným až vysokým rizikom syndrómu rozpadu nádoru. Priemerná $AUC_{sUA_{1-8}}$ (mgxh/dl) bola významne nižšia pri ADENURICU (514,0 $\pm$ 225,71 versus 708,0 $\pm$ 234,42; rozdiel metódou najmenších štvorcov: -196,794 [95 % konfidenčný interval: -238,600 ; -154,988]; $p < 0,0001$). Navyše priemerné hladiny sérovej kyseliny močovej boli významne nižšie pri ADENURICU od prvých 24 hodín liečby aj naďalej. V zmene sérového kreatinínu (%) nebol významný rozdiel medzi ADENURICOM a alopurinolom (-0,83 $\pm$ 26,98 versus -4,92 $\pm$ 16,70 v uvedenom poradí; rozdiel metódou najmenších štvorcov: 4,0970 [95% konfidenčný interval: -0,6467 ; 8,8406]; $p=0,0903$). Čo sa týka sekundárnych parametrov neboli zaznamenané významné rozdiely v incidencii laboratórneho syndrómu rozpadu nádoru (8,1% a 9,2% pri ADENURICU a alopurinole v uvedenom poradí; relatívne riziko: 0,875 [95% konfidenčný interval: 0,4408 ; 1,7369]; $p=0,8488$) ani klinického TLS (1,7% a 1,2% pri ADENURICU a alopurinole v uvedenom poradí; relatívne riziko: 0,994 [95% konfidenčný interval: 0,9691 ; 1,0199]; $p=1,0000$). Incidencia celkových náhlych príznakov a symptómov a nežiaducich účinkov bola 67,6 % versus 64,7 % a 6,4 % versus 6,4 % pri ADENURICU a alopurinole v uvedenom poradí. V štúdii FLORENCE preukázal ADENURIC superioritu v kontrole sérových hladín kyseliny močovej nad alopurinolom. V súčasnosti nie sú dostupné údaje porovnávajúce ADENURIC s rasburikázou.

Účinok a bezpečnosť febuxostatu neboli stanovené u pacientov s akútnym ťažkým TLS, napr. u pacientov, u ktorých nebola úspešná iná liečba na zníženie urátov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých subjektov sa maximálne koncentrácie febuxostatu v plazme (C_{max}) a plocha pod krivkou koncentrácie febuxostatu v plazme v priebehu času (AUC) zvýšili úmerne k dávke podľa toho, či boli

podávané jednotlivé alebo viaceré dávky 10 mg až 120 mg. Pri dávkach medzi 120 mg a 300 mg, je vyšší nárast AUC ako nárast úmerný dávke pozorovaný v prípade febuxostatu. Pri podávaní dávok 10 mg až 240 mg každých 24 hodín nedochádza k žiadnemu významnejšiemu nárastu. Febuxostat má zjavný priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) približne 5 až 8 hodín.

Farmakokinetické/ farmakodynamické analýzy jednotlivých skupín boli vykonané u 211 pacientov s hyperurikémiou a dnou, ktorí boli liečení ADENURICOM v množstve 40-240 mg QD. Vo všeobecnosti sú farmakokinetické parametre febuxostatu určené týmito analýzami v súlade s parametrami získanými u zdravých subjektov, čo znamená, že zdravé subjekty sú reprezentatívnou vzorkou na hodnotenie farmakokinetických, resp. farmakodynamických vlastností u pacientov s dnou.

Absorpcia

Febuxostat sa absorbuje veľmi rýchlo (t_{max} 1,0-1,5 hod.) a dobre (minimálne 84%).

Po jednej dávke alebo viacerých perorálnych 80 mg a 120 mg dávkach podávaných raz za deň má C_{max} hodnotu približne 2,8-3,2 $\mu\text{g/mL}$ v prípade 80 mg dávok a 5,0-5,3 $\mu\text{g/mL}$ v prípade 120 mg dávok. Absolútna biologická dostupnosť febuxostatu vo forme tabliet nebola stanovená.

Po viacerých perorálnych 80 mg dávkach podávaných raz denne alebo 120 mg dávke s jedlom obsahujúcim vysoký podiel tukov bol odmeraný 49% a 38% pokles C_{max} a 18% a 16% pokles AUC. V príslušných testoch však nebola pozorovaná žiadna klinicky významná zmena v percentuálnom poklese kyseliny močovej v sére (viacero 80 mg dávok). ADENURIC je preto možné užívať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Typický rovnovážny objem distribúcie (V_{ss}/F) febuxostatu je po podaní perorálnych dávok 10-300 mg od 29 do 75 l. Febuxostat sa viaže na proteíny v plazme približne v 99,2 %, (primárne na albumín), konštantne v priebehu celého rozsahu koncentrácie dosiahnutého dávkami 80 a 120 mg. Väzba aktívnych metabolitov na proteíny v plazme má rozsah približne od 82% do 91%.

Biotransformácia

Febuxostat sa metabolizuje do značnej miery konjugáciou *prostredníctvom* enzýmového systému uridíndifosfát-glukuronyltransferázy (UDPGT) a oxidáciou *prostredníctvom* cytochrómu P450 (CYP). Boli identifikované štyri farmakologicky aktívne hydroxylové metabolity, z ktorých sa tri vyskytujú v ľudskej plazme. Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými mikrozómami ukázali, že tieto oxidačné metabolity boli vytvorené primárne pomocou CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 alebo CYP2C9 a febuxostat- glukuronid bol vytvorený najmä pomocou UGT 1A1, 1A8 a 1A9.

Eliminácia

Febuxostat sa eliminuje *prostredníctvom* pečene aj *prostredníctvom* obličiek. Po podaní perorálnej dávky 80 mg febuxostatu označeného ^{14}C bolo približne 49% dávky znova získaných v moči ako nezmenený febuxostat (3%), acylglukuronid liečiva (30%), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (13%), a iné neznáme metabolity (3%). Okrem vylučovania obličkami bolo približne 45% dávky znova získaných v stolici ako nezmenený febuxostat (12%), acylglukuronid liečiva (1%), jeho známe oxidačné metabolity a ich konjugáty (25%), a iné neznáme metabolity (7%).

Poškodenie obličiek

Po viacerých dávkach 80 mg ADENURICU u pacientov s miernym, stredne závažným alebo závažným poškodením obličiek sa hodnota C_{max} febuxostatu vzhľadom na subjekty s normálnou funkciou obličiek nezmenila. Priemerná celková AUC febuxostatu sa zvýšila približne 1,8-násobne od 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ v skupine s normálnou funkciou obličiek po 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ v skupine so závažnou renálnou dysfunkciou. Hodnoty C_{max} a AUC aktívnych metabolitov sa zvýšili 2- násobne pre C_{max} a 4-násobne pre AUC. U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek však nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Poškodenie pečene

Po viacerých 80 mg dávkach ADENURICU u pacientov s miernym poškodením pečene (Child-Pugh trieda A) alebo stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda B) sa hodnoty C_{max} a AUC

febuxostatu a jeho metabolitov významne nezmenili v porovnaní so subjektmi s normálnou funkciou pečene. Neboli uskutočnené štúdie u pacientov so závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda C).

Vek

Neboli pozorované žiadne významné zmeny AUC febuxostatu alebo jeho metabolitov po viacerých perorálnych dávkach ADENURICU u starších ľudí v porovnaní s mladšími zdravými subjektmi.

Pohlavie

Po viacerých perorálnych dávkach ADENURICU boli hodnoty C_{max} o 24% vyššie u žien ako u mužov a hodnoty AUC boli o 12% vyššie u žien ako u mužov. Hodnoty C_{max} a AUC upravené podľa hmotnosti boli však podobné medzi oboma pohlaviami. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa všeobecne pozorovali pri expozíciách vyšších než je maximálna expozícia u ľudí.

Farmakokinetické modelovanie a simulácia údajov získaných na potkanoch naznačuje, že pri súbežnom podávaní s febuxostatom sa klinická dávka merkaptopurínu/azatioprinu má znížiť na 20 % alebo menej % predtým predpísanej dávky, aby sa zabránilo možným hematologickým účinkom (pozri časť 4.4 a 4.5).

Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

U samých potkanov bol štatisticky významný nárast tumorov močového mechúra (prechodnobunkový papilóm a karcinóm) zistený iba v spojení s množstvom xantínu v skupine s vysokou dávkou pri dávke približne 11 krát vyššej, ako je podávaná u ľudí. Nebol pozorovaný signifikantný nárast žiadneho iného typu tumoru v samých ani v samičích myšiach ani potkanoch. Tieto nálezy sa pokladajú za dôsledok purínového metabolizmu a zloženia moču špecifického pre príslušný druh a nemajú žiadny význam pre klinické použitie.

Štandardná skupina testov na genotoxicitu neodhalila žiadne biologicky významné genotoxické účinky pre febuxostat.

Zistilo sa, že febuxostat podávaný v perorálnych dávkach maximálne 48 mg/kg za deň, nemal žiadne účinky na plodnosť a reprodukciu u samých ani samičích potkanov.

Neboli zistené žiadne dôkazy oslabenej plodnosti, teratogénnych účinkov alebo poškodenia plodu spôsobené febuxostatom. Pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako sú expozície používané u ľudí sa zistila toxicita pre matky spojená s vysokými dávkami, ktorá bola sprevádzaná znížením indexu kojenia a spomaleným vývinom mláďat u potkanov. Teratologické štúdie uskutočnené u gravidných samíc potkanov pri použití dávok približne 4,3-krát vyšších ako expozície u ľudí a u gravidných samíc králikov 13-krát vyšších ako expozície u ľudí, neodhalili žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
hydroxypropylcelulóza
sodná soľ kroskarmelózy

koloidný hydratovaný oxid kremičitý

Obal tablety

Opadry II, žltá, 85F42129, obsah:

polyvinyl alkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogoly 3350

mastenec

žltý oxid železnatý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný (Aclar/PVC/hliník alebo PVC/PE/PVDC/hliník) blister so 14 tabletami.

ADENURIC 120 mg je k dispozícii vo veľkosti balení s 14, 28, 42, 56, 84 a 98 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg

Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21 apríl 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

alebo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

ADENURIC 80 mg filmom obalené tablety
febuxostat

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostatu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež laktózu (ako monohydrát).
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg
Luxembursko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ADENURIC 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PVC/ACLAR/HLINÍKOVÝ ALEBO PVC/PE/PVDC/HLINÍKOVÝ BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

ADENURIC 80 mg tablety
febuxostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International O. L. S. A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pon
Ut
Str
Štv
Pia
Sob
Ned

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

ADENURIC 120 mg filmom obalené tablety
febuxostat

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 120 mg febuxostatu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež laktózu (ako monohydrát).
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg
Luxembursko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

ADENURIC 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PVC/ACLAR/HLINÍKOVÝ ALEBO PVC/PE/PVDC/HLINÍKOVÝ BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

ADENURIC 120 mg tablety
febuxostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International O. L. S. A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pon
Ut
Str
Štv
Pia
Sob
Ned

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ADENURIC 80 mg filmom obalené tablety ADENURIC 120 mg filmom obalené tablety febuxostat

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ADENURIC a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ADENURIC
3. Ako užívať ADENURIC
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADENURIC
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADENURIC a na čo sa používa

Tablety ADENURIC obsahujú liečivo febuxostat a používajú sa na liečbu dny, ktorá je spojená s nadbytkom látky nazývanej kyselina močová (urát) v tele. U niektorých ľudí sa množstvo kyseliny močovej nahromadí v krvi a môže sa zvýšiť natolko, že prestane byť rozpustná. Keď sa to stane, môžu sa v kĺboch a obličkách a okolo nich vytvoriť kryštáliky urátov. Tieto kryštály môžu spôsobiť náhlu, ostrú bolesť, začervenenie, pocit tepla a opuchnutie kĺbu (tieto príznaky sú známe ako akútny dnový záchvat). Ak sa dna nelieči, môžu sa v kĺboch a okolo nich vytvárať usadeniny, takzvané tofy (dnavé uzly). Tieto tofy môžu spôsobiť poškodenie kĺbu a kosti.

ADENURIC účinkuje prostredníctvom zníženia koncentrácie kyseliny močovej. Udržiavanie nízkych koncentrácií kyseliny močovej pomocou užívania ADENURICU raz denne zastaví vytváranie kryštálikov a v dlhšom časovom období zmiernuje symptómy. Pri udržiavaní dostatočne nízkych koncentrácií kyseliny močovej počas dostatočne dlhého času sa môžu tiež zmenšiť tofy.

ADENURIC 120 mg tablety sa tiež používa na liečbu a prevenciu vysokej hladiny kyseliny močovej v krvi, ktorá môže nastať po začatí chemoterapie rakoviny krvi. Pri chemoterapii sú ničené rakovinové bunky, a preto sa súčasne zvyšuje hladina kyseliny močovej v krvi, ak sa nepôsobí preventívne proti jej tvorbe.

ADENURIC je pre dospelých.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ADENURIC

Neužívajte ADENURIC

- ak ste alergický na febuxostat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať ADENURIC, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte alebo ste mali problém so zlyhávaním srdca, problémy so srdcom alebo mŕtvicu
- ak máte alebo ste mali ochorenie obličiek a/alebo závažnú alergickú reakciu na allopurinol (liek používaný na liečbu dny)
- ak máte alebo ste mali ochorenie pečene alebo abnormálne výsledky testov pečeneových funkcií
- ak ste liečený na vysoké koncentrácie kyseliny močovej v dôsledku Leschovho-Nyhanovho syndrómu (zriedkavé dedičné ochorenie, pri ktorom je hladina kyseliny močovej v krvi príliš vysoká)
- ak máte problémy so štítnou žľazou.

Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie na ADENURIC, prestaňte užívať tento liek (pozri tiež časť 4). Možné príznaky alergických reakcií môžu byť:

- vyrážka, vrátane závažných foriem (napr. pľuzgiere, uzlíky, svrbivá, exfoliatívna vyrážka), svrbenie
- opuch končatín alebo tváre
- problémy s dýchaním
- horúčka so zväčšenými lymfatickými uzlinami
- ale aj závažné život ohrozujúce alergické stavy so zástavou srdca a obehovou zástavou.

Váš lekár sa môže rozhodnúť natrvalo ukončiť liečbu ADENURICOM.

S používaním ADENURICU boli zriedkavo hlásené potenciálne život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm), ktoré sa na začiatku objavili ako začervenané bodky alebo kruhové škvrny často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe. Taktiež môžu zahŕňať vredy v ústach, v hrdle, v nose, na genitáliách alebo zápal spojiviek (červené a opuchnuté oči). Vyrážka sa môže vyvinúť do rozsiahlych pľuzgierov alebo odlupovania kože.

Ak sa u vás pri užívaní ADENURICU vyvinul Stevensov-Johnsonov syndróm, nesmie sa u vás znovu začať liečba febuxostatom. Ak sa u vás objaví vyrážka alebo tieto kožné príznaky, ihneď sa poraďte s lekárom a oznámte mu, že užívate tento liek.

Ak máte v súčasnosti akútny dnavý záchvat (náhly nástup ostrej bolesti, bolestivosť, začervenenie, pocit tepla a opuchnutie kĺbu), počkajte, kým akútny dnavý záchvat odznie predtým, než začnete prvýkrát užívať ADENURIC.

U niektorých ľudí môžu akútne dnavé záchvaty prepuknúť pri začatí užívania niektorých liekov, ktoré kontrolujú koncentrácie kyseliny močovej. Záchvat neprepukne u každého pacienta, ale môže vzplanúť dokonca aj počas užívania ADENURICU, a to najmä počas prvých týždňov alebo mesiacov užívania. Je dôležité, aby ste v užívaní ADENURICU pokračovali aj počas záchvatu, pretože ADENURIC naďalej pracuje na znížení kyseliny močovej. Ak budete ADENURIC užívať každý deň, v dlhšom časovom období sa budú dnavé záchvaty vyskytovať zriedkavejšie a budú menej bolestivé.

Ak je to potrebné, doktor vám často predpíše ďalšie lieky, ktoré pomôžu pri prevencii alebo liečbe symptómov záchvatu (ako je napríklad bolesť a opuchnutie kĺbu).

U pacientov s veľmi vysokou hladinou urátov (napr. u tých, ktorí podstupujú chemoterapiu rakovinového ochorenia), liečba liekmi znižujúcimi hladinu kyseliny močovej môže viesť ku tvorbe xantínu v močovom trakte s možnou tvorbou kameňov. Avšak toto nebolo pozorované u pacientov liečených na syndróm rozpadu nádoru ADENURICOM.

Doktor vás môže požiadať o krvné vyšetrenia, ktoré umožnia skontrolovať, či vaša pečeň alebo štítna žľaza fungujú normálne.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie podávať deťom do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a ADENURIC

Ak užívate, ak ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Obzvlášť dôležité je, aby ste oznámili svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, či užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich látok, pretože sa môžu vzájomne ovplyvňovať s ADENURICOM a váš lekár pravdepodobne uskutoční potrebné opatrenia:

- Merkaptopurin (používa sa na liečbu rakovinového ochorenia)
- Azatioprin (používa sa na zníženie imunitnej odpovede)
- Teofylín (používa sa na liečbu astmy)

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Nie je známe, či môže ADENURIC ublížiť vášmu nenarodenému dieťaťu. ADENURIC sa nesmie užívať počas tehotenstva. Nie je známe, či ADENURIC prechádza do mlieka dojčiacej matky. V prípade, že dojčíte alebo plánujete dojčiť, nesmiete užívať ADENURIC.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, alebo si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Uvedomte si, že počas liečby môžete pociťovať závraty, ospalosť, rozmazané videnie a pocit necitlivosti alebo mravčenia, a v prípade, že budete mať tieto príznaky, nesmiete šoférovať ani obsluhovať stroje.

ADENURIC obsahuje laktózu

Tablety ADENURICU obsahujú laktózu (druh cukru). Ak vám bolo povedané, že neznášate niektoré cukry, poraďte sa so svojím lekárom skôr ako začnete užívať tento liek.

ADENURIC obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať ADENURIC

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Zadná strana blistra je označená dňami týždňa, ktoré vám umožnia skontrolovať, že ste si vzali príslušnú dávku každý deň.
- Tablety je potrebné užívať ústami a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Dna

ADENURIC je k dispozícii ako 80 mg tableta alebo ako 120 mg tableta. Váš lekár vám predpísal dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia.

Pokračujte v užívaní ADENURICU každý deň aj v prípade, že sa u vás neprejavuje akútny dnový záchvat.

Prevenia a liečba vysokej hladiny kyseliny močovej u pacientov podstupujúcich chemoterapiu rakovinového ochorenia

ADENURIC je dostupný ako 120 mg tablety.

Začnite užívať ADENURIC dva dni pred chemoterapiou a pokračujte v liečbe podľa pokynov lekára. Liečba je zvyčajne krátkodobá.

Deliaca ryha na 80 mg tablete vám iba pomáha rozlomiť tabletu, ak máte ťažkosti prehltnúť ju celú.
Ak užijete viac ADENURICU, ako máte

V prípade náhodného predávkovania sa poraďte so svojím lekárom alebo sa obráťte na najbližšie oddelenie pohotovostnej služby.

Ak zabudnete užiť ADENURIC

Ak vynecháte dávku ADENURICU, užite ju čo najskôr, keď si spomeniete, pokiaľ nie je blízko čas užívania ďalšej dávky. V tom prípade vynechajte zabudnutú dávku a užite ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať ADENURIC

Neprestaňte užívať ADENURIC bez odporúčania od vášho lekára, dokonca ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Ak prestanete užívať ADENURIC, môžu koncentrácie kyseliny močovej začať narastať a vaše symptómy sa môžu zhoršiť vzhľadom na tvorbu nových kryštálikov urátov v kĺboch a obličkách a okolo nich.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri výskyte nasledujúcich zriedkavých (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov) vedľajších účinkov, prestaňte užívať tento liek a ihneď vyhľadajte lekára, alebo choďte na pohotovosť, pretože môže nasledovať závažná alergická reakcia:

- anafylaktické reakcie, precitlivenosť na liek (pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“)
- potenciálne život ohrozujúce kožné vyrážky charakterizované tvorbou pľuzgierov a odlupovaním kože a vnútorných povrchov telových dutín, napr. úst a genitálií, bolestivé vredy v ústach a/alebo v oblasti genitálií, ktoré sú sprevádzané horúčkou, bolesťou v hrdle a únavou (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) alebo zväčšením lymfatických uzlín, zväčšením pečene, hepatitídou (až zlyhaním pečene), zvýšením počtu bielych krviniek v krvi (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami – DRESS) (pozri časť 2)
- generalizované kožné vyrážky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov) sú:

- abnormálne výsledky pečeňových testov
- hnačka
- bolesti hlavy
- vyrážka (vrátane rôznych typov vyrážky, pozrite, prosím, nižšie v časti „menej časté“ a „zriedkavé“)
- nevoľnosť
- nárast dnavých príznakov
- lokalizovaný opuch spôsobený zadržiavaním tekutín v tkanivách (edém)
- závraty
- dýchavičnosť
- svrbenie
- bolesť v končatinách, bolesť v svaloch/kĺboch

- únava

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré nie sú spomenuté vyššie, sú uvedené nižšie.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 pacientov) sú:

- znížená chuť do jedla, zmena koncentrácií cukru v krvi (diabetes), ktorej príznakom môže byť nadmerný smäd, zvýšené hodnoty tukov v krvi, zvýšenie hmotnosti
- strata sexuálneho apetítu
- problémy so spánkom, ospalosť
- pocit necitlivosti, mravčenie, zníženie alebo zmenenie dotykových vnemov (hypestézia, hemiparéza alebo parestézia), zmenené chuťové vnemy, znížené vnímanie čuchových podnetov (hyposmia)
- zachytenie abnormálneho EKG, nepravidelný alebo rýchly pulz, pocit búšenia srdca (palpitácia)
- návaly tepla alebo začervenanie (napríklad sčervenanie tváre alebo krku), zvýšený krvný tlak, krvácanie (hemorágia, objavujúca sa iba u pacientov podstupujúcich chemoterapiu kvôli ochoreniam krvi)
- kašeľ, dyskomfort alebo bolesť na hrudi, zápal nosa a/alebo hrdla (infekcia horných dýchacích ciest), zápal priedušiek, infekcia dolných dýchacích ciest
- sucho v ústach, bolesť brucha/brušné ťažkosti alebo vetry, bolesť brucha v hornej časti, pálenie záhy/zlé trávenie, zápcha, častejšia stolica, vracanie, dyskomfort v žalúdku
- svrbivá vyrážka, žihľavka, zápal kože, poruchy sfarbenia kože, malé červené alebo fialové bodky na koži, malé ploché červené škvrny na koži, plochá červená oblasť na koži, ktorá je pokrytá malými zlievajúcimi sa hrčkami, vyrážka, začervenanie oblasti a škvrny na koži, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, začervenanie kože (erytém), psoriáza, ekzém, iný typ kožných ťažkostí
- svalové kŕče, svalová slabosť, burzitída alebo artritída (zápal kĺbov, ktorý je zvyčajne sprevádzaný bolesťou, opuchom a/alebo stuhnutosťou), bolesť chrbta, svalové kŕče, stuhnutosť svalov a/alebo kĺbov
- krv v moči, abnormálne časté močenie, abnormálne výsledky testov moču (zvýšené koncentrácie bielkovín v moči), zníženie schopnosti obličiek správne fungovať, infekcia močových ciest
- bolesť na hrudi, dyskomfort na hrudi
- kamene v žlčníku alebo v žľazách (cholelitiáza)
- zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) v krvi
- zmeny v zložení krvi alebo v množstve krvných buniek alebo krvných doštičiek (abnormálne výsledky krvných testov)
- obličkové kamene
- problémy s erekciou
- znížená činnosť štítnej žľazy
- rozmazané videnie, zmenené videnie
- zvonenie v ušiach
- výtok z nosa
- vredy v ústach
- zápal podžalúdkovej žľazy: časté príznaky sú bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie
- akútny pocit nutkania na močenie
- bolesť
- malátnosť, zvýšené hodnoty INR
- kontúzia
- opuch pier

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov) sú:

- poškodenie svalov, ktoré môže byť závažné. Môže spôsobiť problémy so svalmi a najmä v tom istom čase sa môžete zle cítiť alebo môžete mať zvýšenú teplotu, čo môže byť

spôsobené abnormálnym rozpadom svalov. Ak pociťte bolesť svalov, bolestivosť alebo slabosť, kontaktujte okamžite lekára.

- závažné opuchnutie hlbokých vrstiev kože, najmä očí, genitálií, rúk, nôh, jazyka, s možným náhlým sťaženým dýchaním (angioedém)
- vysoká horúčka spolu s kožnou vyrážkou podobnou osýpkam, zväčšenými lymfatickými uzlinami, zväčšením pečene, zápalom pečene (až zlyhaním pečene), zvýšeným počtom bielych krviniek v krvi (leukocytóza s alebo bez eozinofílie)
- rôzne typy vyrážky (napr. s bielymi škvrnami, s pľuzgiermi, s hnisavými pľuzgiermi, s odlupovaním kože, vyrážka podobná osýpkam), rozsiahle začervenanie, odumretie, pľuzgierovité odlučovanie pokožky a slizničných membrán, vyúsťujúce do odlupovania kože a novej sepsy (otravy krvi) (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- nervozita
- pocity smädu
- zníženie hmotnosti, zvýšenie chuti do jedla, nekontrolovaná strata chuti do jedla (anorexia)
- abnormálne nízky počet krvných buniek (bielych a červených krviniek alebo krvných doštičiek)
- zmeny alebo zníženie množstva moču v dôsledku zápalu obličiek (tubulointersticiálna nefritída)
- zápal pečene (hepatitída)
- žlté sfarbenie kože (žltáčka)
- infekcia močového mechúra
- poškodenie pečene
- zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi (ukazovateľ poškodenia svalov)
- náhle srdcové úmrtie
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- depresia
- poruchy spánku
- strata vnímania chuti
- pocit pálenia
- vertigo
- zlyhanie krvného obehu
- infekcia pľúc (pneumónia)
- vredy v ústach, zápal sliznice ústnej dutiny
- prederavenie žalúdočno-črevného traktu
- syndróm rotátorovej manžety
- reumatická bolesť viacerých svalových skupín (reumatická polymyalgia)
- pocit horúčavy
- náhla strata zraku v dôsledku upchatia tepny v oku

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADENURIC

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fólii blistra s tabletami po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADENURIC obsahuje

Liečivo je febuxostat.

Každá tableta obsahuje 80 mg alebo 120 mg febuxostatu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý, hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný hydratovaný oxid kremičitý.

Film, ktorým je tableta potiahnutá: Opadry II, žltá, 85F42129, obsahuje: polyvinyl alkohol, oxid titaničitý (E171), makrogoly 3350, mastenec, žltý oxid železnatý (E172).

Ako vyzerá ADENURIC a obsah balenia

Filmom obalené tablety ADENURIC sú svetložlté až žlté a majú tvar kapsuly.

80 mg filmom obalené tablety sú na jednej strane označené číslom "80" a na druhej strane je deliaca ryha.

120 mg filmom obalené tablety sú na jednej strane označené číslom "120".

ADENURIC 80 mg a 120 mg je balený v priehľadnom (Aclar/PVC/hliník alebo PVC/PE/PVDC/hliník) blistri so 14 tabletami.

ADENURIC 80 mg a 120 mg je dostupný v baleniach obsahujúcich 14, 28, 42, 56, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francúzsko

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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: +40 211 232 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

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

Sverige
Pharmaprim AB
Tel: +468355933

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>