ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADENURIC 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di febuxostat.

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni compressa contiene 76,50 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film, di colore giallo chiaro/giallo, a forma di capsula, con "80" impresso su un lato e una linea d'incisione sull'altro lato.

La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa l'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa).

ADENURIC è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose orale raccomandata di ADENURIC è di 80 mg una volta al giorno e l'assunzione può avvenire indifferentemente sia vicino sia lontano dai pasti. Con valori sierici di acido urico > 6 mg/dL (357 µmol/L) dopo 2-4 settimane, può essere presa in considerazione l'assunzione di ADENURIC 120 mg una volta al giorno.

ADENURIC agisce abbastanza rapidamente da consentire una nuova determinazione dell'acido urico sierico dopo 2 settimane. L'obiettivo terapeutico è ridurre e mantenere il livello d'acido urico sierico a valori inferiori a 6 mg/dL (357 µmol/L).

Per la profilassi delle riacutizzazioni della gotta è raccomandato un periodo di trattamento di almeno 6 mesi (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

L'efficacia e la sicurezza del medicinale non sono state determinate in maniera completa nei pazienti con compromissione renale di grado severo (clearance della creatinina <30 mL/min, vedere paragrafo 5.2).
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato.

Compromissione epatica
L'efficacia e la sicurezza di febuxostat non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica di grado severo (classe C di Child Pugh).
La dose raccomandata per i pazienti con compromissione epatica di grado lieve è di 80 mg. Sono disponibili informazioni limitate relativamente all'uso del medicinale in pazienti con compromissione epatica di grado moderato.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ADENURIC nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione
Uso orale
ADENURIC deve essere somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Disturbi cardio-vascolari
Durante lo sviluppo del prodotto ed in uno studio post registrativo (CARES) è stata osservata, in pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari maggiori (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile), una maggiore incidenza di eventi fatali cardiovascolari con febuxostat rispetto all'allopurinolo.
Tuttavia, in un successivo studio post registrativo (FAST), febuxostat è risultato non inferiore ad allopurinolo nell'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali.
Il trattamento deve essere impiegato con cautela in questo gruppo di pazienti e devono essere regolarmente monitorati.
Per ulteriori informazioni sulla sicurezza cardiovascolare di febuxostat vedere paragrafo 4.8 e 5.1

Allergia / ipersensibilità al farmaco
Nel periodo post-marketing sono state raccolte rare segnalazioni di gravi reazioni allergiche/ipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson con esito potenzialmente letale, necrolisi epidermica tossica e reazioni anafilattiche acute/shock. Nella maggior parte dei casi, queste reazioni si sono verificate durante il primo mese di terapia con febuxostat. Alcuni di questi pazienti, ma non tutti, hanno riportato compromissione renale e/o precedente ipersensibilità all'allopurinolo. In alcuni casi, reazioni di ipersensibilità severa, inclusa reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state associate a febbre, coinvolgimento ematologico, renale o epatico.
I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per sintomi di reazioni allergiche/ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con febuxostat deve essere immediatamente interrotto se insorgono gravi reazioni allergiche/ipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, in quanto l'interruzione preventiva del trattamento è associata a una prognosi migliore. Se il paziente ha sviluppato reazione allergica/ipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e reazione anafilattica acuta/shock, febuxostat non deve essere più somministrato.

Attacchi acuti di gotta (riacutizzazione)
Il trattamento con febuxostat non deve essere iniziato fino a quando l'attacco acuto di gotta non si sia completamente risolto. All'inizio della terapia è possibile che si verifichino delle riacutizzazioni della

gotta dovute ad una variazione dei livelli di acido urico sierico, che si determina in seguito ad una mobilitazione degli urati dai depositi tessutali (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). All'inizio del trattamento con febuxostat si raccomanda una profilassi contro le riacutizzazioni della gotta per almeno 6 mesi facendo uso di un FANS oppure della colchicina (vedere paragrafo 4.2).
Qualora si verifichi una riacutizzazione della gotta durante il trattamento con febuxostat, l'assunzione di quest'ultimo non va sospesa. La riacutizzazione deve essere trattata simultaneamente, secondo le esigenze del singolo paziente. Il trattamento continuato con febuxostat riduce la frequenza e l'intensità delle riacutizzazioni della gotta.

Deposito della xantina
Nei pazienti nei quali risulta aumentata la velocità con la quale gli urati si formano (ad esempio nelle neoplasie maligne e durante il loro trattamento oppure nella sindrome di Lesch-Nyhan), la concentrazione assoluta di xantina nelle urine potrebbe, in rari casi, aumentare in misura tale da consentirne il deposito nelle vie urinarie. Poiché non esiste esperienza con febuxostat, il suo uso in questa categoria di pazienti non è raccomandato.

Mercaptopurina/azatioprina
L'uso di febuxostat non è raccomandato nei pazienti trattati contemporaneamente con mercaptopurina/azatioprina in quanto l'inibizione della xantina ossidasi ad opera di febuxostat può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di mercaptopurina/azatioprina che può provocare severa tossicità.
Quando l'utilizzo concomitante non può essere evitato, è raccomandata una riduzione della dose di mercaptopurina/azatioprina pari al 20% o meno della dose precedentemente prescritta, per evitare possibili effetti ematologici (vedere paragrafi 4.5 e 5.3).

I pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di mercaptopurina/azatioprina deve essere conseguentemente aggiustata, in base alla valutazione della risposta terapeutica e all'insorgenza di eventuali effetti tossici.

Soggetti che hanno subito un trapianto d'organo
Poiché non c'è esperienza sull'uso di ADENURIC in soggetti che hanno subito un trapianto d'organo, l'uso di febuxostat non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Teofillina
La somministrazione concomitante di febuxostat 80 mg e teofillina 400 mg in dose singola in soggetti sani ha dimostrato l'assenza di interazione farmacocinetica (vedere paragrafo 4.5). Febuxostat 80 mg può essere utilizzato in pazienti trattati contemporaneamente con teofillina senza il rischio di un aumento dei livelli plasmatici di teofillina. Non ci sono dati disponibili per febuxostat 120 mg.

Epatopatie
Durante gli studi clinici combinati di fase 3, nei pazienti trattati con febuxostat sono state osservate delle lievi anomalie nei valori dei test di funzionalità epatica (5,0 %). Si raccomanda lo svolgimento di test di funzionalità epatica prima dell'inizio della terapia con febuxostat e successivamente ad intervalli periodici secondo il giudizio del medico (vedere paragrafo 5.1).

Malattie della tiroide
Negli studi di estensione in aperto a lungo termine sono stati osservati aumentati valori del TSH (>5,5 µUI/mL) in pazienti trattati per lungo tempo con febuxostat (5,5%). Si deve usare cautela con febuxostat nei pazienti con alterata funzione tiroidea (vedere paragrafo 5.1).

Lattosio
Le compresse di febuxostat contengono lattosio. I pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, con deficit di lattasi di Lapp o affetti da sindrome di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Mercaptopurina/azatioprina
Sulla base del meccanismo d'azione di febuxostat sull'inibizione della xantina ossidasi (XO), non si raccomanda l'uso contemporaneo di ADENURIC con mercaptopurina/azatioprina. L’inibizione della XO ad opera di febuxostat può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci, che porta a mielotossicità.
In caso di somministrazione concomitante con febuxostat, la dose di mercaptopurina/azatioprina deve essere ridotta al 20% o meno della dose precedentemente prescritta (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).
L'adeguatezza dell'aggiustamento della dose proposto, che si basava su un'analisi di modellizzazione e simulazione di dati preclinici nei ratti, è stata confermata dai risultati di uno studio clinico di interazione farmacologica su volontari sani, che ricevevano azatioprina 100 mg da sola e una dose ridotta di azatioprina (25 mg) in associazione a febuxostat (40 o 120 mg).
Non sono stati svolti studi d'interazione tra febuxostat e altra chemioterapia citotossica. Non sono disponibili dati circa la sicurezza di febuxostat usato contemporaneamente ad altra terapia citotossica.

Rosiglitazone/substrati CYP2C8
Febuxostat ha dimostrato di essere un debole inibitore del CYP2C8 in vitro. In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di febuxostat 120 mg una volta al giorno con una dose singola orale di 4 mg di rosiglitazone non ha determinato alcun effetto sulla farmacocinetica del rosiglitazone e del suo metabolita N-desmetil rosiglitazone, indicando che febuxostat non è un inibitore enzimatico del CYP2C8 in vivo. Di conseguenza, non si prevede che la somministrazione concomitante di febuxostat e rosiglitazone o altri substrati del CYP2C8 richieda alcun aggiustamento della dose per questi composti.

Teofillina
È stato condotto uno studio d'interazione con febuxostat in soggetti sani per valutare se l'inibizione della XO potesse determinare un aumento dei livelli di teofillina in circolo, come riportato per altri inibitori della XO. I risultati dello studio mostrano che la somministrazione concomitante di febuxostat, 80 mg una volta al giorno, e teofillina, 400 mg in dose singola, non ha alcun effetto sulla farmacocinetica e sulla sicurezza della teofillina. Di conseguenza, non è richiesta particolare cautela quando febuxostat 80 mg e teofillina sono somministrati contemporaneamente. Non ci sono dati disponibili per febuxostat 120 mg.

Naproxene ed altri inibitori della glucuronidazione
Il metabolismo di febuxostat dipende dagli enzimi uridina-glucuronosil-transferasi (UGT). I farmaci che inibiscono la glucuronidazione, quali i FANS ed il probenecid, sono in grado, teoricamente, di influire sull'eliminazione di febuxostat. In soggetti sani, l'uso contemporaneo di febuxostat e naproxene 250 mg due volte al giorno era associato ad un aumento dell'esposizione a febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% e $t_{1/2}$ 26%). Negli studi clinici, l'uso di naproxene o di altri FANS/inibitori della Cox-2 non è risultato correlato ad alcun aumento clinicamente significativo degli effetti indesiderati.

Febuxostat può essere somministrato contemporaneamente a naproxene, senza alcuna necessità di aggiustamento della dose di febuxostat o di naproxene.

Induttori della glucuronidazione
I potenti induttori degli enzimi UGT possono determinare un aumento del metabolismo ed una diminuzione dell'efficacia di febuxostat. Si raccomanda pertanto un controllo dell'acido urico sierico 1 -2 settimane dopo l'inizio della terapia con un potente induttore della glucuronidazione. Viceversa, l’interruzione del trattamento con un induttore della glucuronidazione può determinare un aumento dei livelli plasmatici di febuxostat.

Colchicina/indometacina/idroclorotiazide/warfarin

Febuxostat può essere somministrato contemporaneamente a colchicina o a indometacina senza necessità di aggiustare la dose di febuxostat o dell'altro principio attivo somministrato contemporaneamente.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di febuxostat quando somministrato contemporaneamente a idroclorotiazide.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di warfarin quando somministrato contemporaneamente a febuxostat. La somministrazione di febuxostat (80 mg o 120 mg una volta al giorno) con warfarin non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di warfarin nei pazienti sani. Inoltre l'INR ed il Fattore VII attivato non sono influenzati dalla somministrazione di febuxostat.

Desipramina/substrati CYP2D6
Febuxostat ha dimostrato di essere un debole inibitore del CYP2D6 *in vitro.* In uno studio in soggetti sani, 120 mg di ADENURIC una volta al giorno hanno determinato un aumento medio pari al 22% dell'AUC di desipramina, un substrato del CYP2D6, indicando una possibile azione inibitoria debole da parte di febuxostat sull'enzima CYP2D6 *in vivo*. In caso di contemporanea somministrazione di febuxostat e di altri substrati del CYP2D6, non è pertanto ipotizzabile la necessità di alcun aggiustamento della dose per nessuno di questi composti.

Antiacidi
È stato dimostrato che la contemporanea assunzione di un antiacido contenente idrossido di magnesio ed idrossido di alluminio ritarda l'assorbimento di febuxostat (di circa 1 ora) e provoca una diminuzione del 32% della C_{max}, mentre non è stata osservata alcuna variazione significativa relativamente all'AUC. È pertanto possibile assumere febuxostat senza tener conto dell'uso di farmaci antiacidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati su un numero molto limitato di gravidanze esposte non indicano effetti indesiderati di febuxostat sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o parto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Febuxostat non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se febuxostat sia escreto nel latte materno. Studi condotti sull'animale hanno dimostrato un'escrezione di tale principio attivo nel latte materno accompagnata da un deficit dello sviluppo nei nuovi nati durante l'allattamento. Non si può escludere un rischio per il neonato allattato al seno. Febuxostat non va utilizzato durante l'allattamento al seno.

Fertilità
In studi di riproduzione su animali, dosi fino a 48 mg/kg/die non hanno evidenziato effetti avversi dose-dipendente sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di ADENURIC sulla fertilità umana non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sonnolenza, capogiri, parestesie e visione offuscata sono stati riportati con l'uso di febuxostat. I pazienti devono usare molta prudenza prima di guidare veicoli, usare macchinari o svolgere attività pericolose fino a quando essi non siano ragionevolmente certi che l'uso di ADENURIC non compromette le loro prestazioni.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente negli studi clinici (4.072 soggetti trattati almeno con una dose da 10 mg a 300 mg), negli studi di sicurezza post autorizzativi (studio FAST: 3001 pazienti trattati almeno con una dose da 80 mg a 120 mg) e nell'esperienza post-marketing, sono attacchi acuti di gotta, alterazioni della funzionalità epatica, diarrea, nausea, cefalea, capogiri, dispnea, eruzioni cutanee, prurito, artralgia, mialgia, dolore a un arto, edema e stanchezza. Queste reazioni avverse sono state per lo più di lieve o moderata severità. Rare reazioni gravi di ipersensibilità a febuxostat, alcune delle quali sono state associate a sintomi sistemici, e eventi rari di morte cardiaca improvvisa, si sono verificate nell'esperienza post-marketing.

Elenco tabellare delle reazioni avverse
Le reazioni avverse comuni (≥1/100 - <1/10), non comuni (≥1/1.000 - <1/100) e rare (≥1/10.000 - <1/1.000) osservate nei pazienti trattati con febuxostat sono riportate di seguito.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi combinati di fase III a lungo termine, negli studi di sicurezza post autorizzativi e nell'esperienza post-marketing

Patologie del sistema emolinfopoietico	Rari Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosi*, anemia[#]
Disturbi del sistema immunitario	Rari Reazione anafilattica*, ipersensibilità al farmaco*
Patologie endocrine	Non comuni Incremento dei livelli ematici dell'ormone stimolante la tiroide (TSH), ipotiroidismo[#]
Patologie dell'occhio	Non comuni Visione offuscata Rari Occlusione dell'arteria retinica[#]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni*** Attacchi di gotta Non comuni Diabete mellito, iperlipidemia, diminuzione dell'appetito, aumento del peso Rari Diminuzione del peso, aumento dell'appetito, anoressia
Disturbi psichiatrici	Non comuni Calo della libido, insonnia Rari Nervosismo, umore depresso[#], disturbi del sonno[#]
Patologie del sistema nervoso	Comuni Cefalea, capogiri Non comuni Parestesie, emiparesi sonnolenza, letargia[#], alterazioni del gusto, ipoestesie, iposmia Rari Ageusia[#], sensazione di bruciore[#]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni Tinnito Rari Vertigini[#]
Patologie cardiache	Non comuni Fibrillazioni atriali, palpitazioni, ECG anormale, aritmia[#] Rari Morte cardiaca improvvisa*
Patologie vascolari	Non comuni

	Ipertensione, arrossamento del volto, vampate di calore Rari Collasso cardiocircolatorio[#]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni Dispnea Non comuni Bronchite, infezione del tratto respiratorio superiore, infezione delle basse vie respiratorie[#], tosse, rinorrea[#] Rari Polmonite[#]
Patologie gastrointestinali	Comuni Diarrea[**], nausea Non comuni Dolore addominale, dolore addominale superiore[#], distensione addominale, malattia da reflusso gastro-esofageo, vomito, bocca secca, dispepsia, stitichezza, defecazione frequente, flatulenza, fastidio gastrointestinale, ulcerazione buccale, tumefazione delle labbra[#], pancreatite Rari Perforazione gastrointestinale[#], stomatite[#]
Patologie epatobiliari	Comuni Anomalie nei valori dei test di funzionalità epatica** Non comuni Colelitiasi Rari Epatite, ittero*, danno epatico*, colecistite[#]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni Eruzione cutanea (tra cui vari tipi di eruzioni cutanee riportate con frequenze più basse, vedere sotto), prurito Non comuni Dermatite, orticaria alterazione del colore della pelle, lesioni cutanee, petecchie, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare, iperidrosi, alopecia, eczema[#], eritema, sudorazioni notturne[#], psoriasi[#], eruzione cutanea pruriginosa[#] Rari Necrolisi epidermica tossica*, Sindrome di Stevens-Johnson*, angioedema*, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*, eruzione cutanea generalizzata (grave)*, eruzione cutanea esfoliativa, eruzione cutaneafollicolare, eruzione cutanea vescicolare, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea morbillifome
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni Artralgia, mialgia, dolore a un arto[#] Non comuni Artrite, dolore muscoloscheletrico, debolezza muscolare, spasmi muscolari, tensione muscolare, borsite, gonfiore articolare[#], dolore alla schiena[#], rigidità muscoloscheletrica[#], rigidità articolare Rari Rabdomiolisi, sindrome della cuffia dei rotatori[#], polimialgia reumatica[#]
Patologie renali e urinarie	Non comuni Insufficienza renale, nefrolitiasi, ematuria, pollachiuria, proteinuria, urgenza della minzione, infezione del tratto urinario[#] Rari Nefrite tubulointerstiziale*

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comuni Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni Edema, stanchezza Non comuni Dolore toracico, fastidio toracico, dolore [#], malessere[#] Rari Sete, sensazione di calore[#]
Esami diagnostici	Non comuni Aumento dell'amilasi nel sangue, diminuzione della conta piastrinica, diminuzione del numero di leucociti, diminuzione della conta dei linfociti, aumento della creatina nel sangue, aumento della creatinina nel sangue, diminuzione dell'emoglobina, aumento dell'urea, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue, diminuzione dell'ematocrito, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, aumento del potassio nel sangue, aumento dell'INR[#] Rari Aumento del glucosio nel sangue, tempo di tromboplastina parziale attivato prolungato, diminuzione della conta cellulare dei globuli rossi, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento della creatina fosfochinasi nel sangue*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comuni Contusioni[#]

* Reazioni avverse raccolte nell'esperienza post-marketing
** Il trattamento emergente di diarrea non-infettiva, e alterazione dei test di funzionalità epatica nella studi combinati di fase 3 sono più frequenti nei pazienti trattati contemporaneamente con colchicina.
*** Vedere paragrafo 5.1 per l'incidenza degli attacchi di gotta nei singoli studi di fase 3 randomizzati e controllati.
[#] Reazioni avverse raccolte da studi di sicurezza post autorizzativi

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
Rari casi di gravi reazioni di ipersensibilità a febuxostat, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazioni anafilattiche/shock, si sono verificati nell'esperienza post-marketing. La sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica sono caratterizzate da eruzioni cutanee progressive associate a vescicole o lesioni della mucosa e irritazione agli occhi. Reazioni di ipersensibilità a febuxostat possono essere associate ai seguenti sintomi: reazioni cutanee caratterizzate da eruzione maculopapulare infiltrata, eruzioni cutanee generalizzate o esfoliative, ma anche lesioni cutanee, edema facciale, febbre, alterazioni ematologiche quali trombocitopenia ed eosinofilia, e coinvolgimento singolo o multiplo di organi (fegato e reni, inclusa nefrite tubulo-interstiziale) (vedere paragrafo 4.4).

Attacchi acuti di gotta sono stati comunemente osservati subito dopo l'inizio del trattamento e durante i primi mesi. Successivamente, la frequenza di riacutizzazione della gotta diminuisce in modo dipendente dal tempo. È raccomandata la profilassi degli attacchi acuti di gotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere trattati con cure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati antigotta, preparati inibenti la produzione di acido urico.
Codice ATC: M04AA03

Meccanismo d'azione

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine e nella specie umana viene prodotto seguendo la sequenza ipoxantina → xantina → acido urico. Entrambi i passaggi della reazione di cui sopra sono catalizzati dalla xantina ossidasi (XO). Febuxostat è un derivato 2-ariltiazolico che possiede come effetto terapeutico quello di ridurre l'acido urico sierico attraverso l'inibizione selettiva della XO. Febuxostat è un potente inibitore selettivo, non purinico, della XO (NP-SIXO) con un valore Ki (costante d'inibizione) *in vitro* inferiore ad 1 nanomolare. Febuxostat ha dimostrato essere in grado di inibire con grande efficacia la XO, sia nella forma ossidata, sia in quella ridotta. Alle concentrazioni terapeutiche, febuxostat non inibisce gli altri enzimi coinvolti nel metabolismo delle purine o delle pirimidine, ovvero la guanina deaminasi, l'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, l'orotato fosforibosiltransferasi, l'orotidina monofosfato decarbossilasi o la purina nucleoside fosforilasi.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di ADENURIC è stata dimostrata attraverso tre studi registrativi di fase 3 (i due studi principali APEX e FACT, e lo studio addizionale CONFIRMS descritti di seguito) che sono stati condotti su 4.101 pazienti affetti da iperuricemia e gotta. In ciascuno degli studi registrativi di fase 3, ADENURIC ha dimostrato una capacità maggiore rispetto all'allopurinolo nel ridurre e mantenere i livelli dell'acido urico sierico. L'endpoint primario di efficacia negli studi APEX e FACT era la percentuale di pazienti nei quali i livelli di acido urico sierico negli ultimi 3 mesi risultava < 6,0 mg/dL (357 µmol/L). Nella fase addizionale dello studio CONFIRMS di fase 3, per il quale i risultati sono stati resi disponibili dopo che l'autorizzazione all'immissione in commercio di ADENURIC è stata rilasciata la prima volta, l'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti in cui il livello sierico di urato era <6,0 mg/dL alla visita finale. In questi studi non è stato incluso alcun paziente che aveva subito un trapianto d'organo (vedere paragrafo 4.2).

Studio APEX: APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat -Studio sull'efficacia di febuxostat controllato verso allopurinolo e placebo) era uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 28 settimane. Sono stati randomizzati 1.072 pazienti che hanno ricevuto: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg una volta al giorno (n=267), ADENURIC 120 mg una volta al giorno (n=269), ADENURIC 240 mg una volta al giorno (n=134) o allopurinolo (alla dose di 300 mg una volta al giorno [n=258] per i pazienti con creatinina sierica basale ≤1,5 mg/dL oppure alla dose di 100 mg una volta al giorno [n=10] per i pazienti con creatinina sierica basale >1,5 mg/dL e ≤2,0 mg/dL). Per la valutazione della sicurezza è stata utilizzata la dose di 240 mg di febuxostat (pari al doppio della dose massima raccomandata).

Lo studio APEX ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa dei gruppi trattati sia con ADENURIC 80 mg una volta al giorno sia con ADENURIC 120 mg una volta al giorno nell'abbassare l'acido urico sierico a livelli inferiori a 6 mg/dL (357 µmol/L) rispetto ai gruppi trattati con le dosi convenzionali di allopurinolo di 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) (vedere Tabella 2 e Figura 1).

Studio FACT: FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial - Studio su febuxostat controllato verso allopurinolo) era uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 52 settimane. Sono stati randomizzati 760 pazienti che hanno ricevuto: ADENURIC 80 mg una volta al

giorno (n=256), ADENURIC 120 mg una volta al giorno (n=251), o allopurinolo 300 mg una volta al giorno (n=253).

Lo studio FACT ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa dei gruppi trattati sia con ADENURIC 80 mg sia con ADENURIC 120 mg una volta al giorno nell'abbassare e mantenere l'acido urico sierico a livelli inferiori a 6 mg/dL (357 µmol/L) rispetto al gruppo trattato con la dose convenzionale di allopurinolo di 300 mg.

La tabella 2 riassume i risultati dell'endpoint primario d'efficacia:

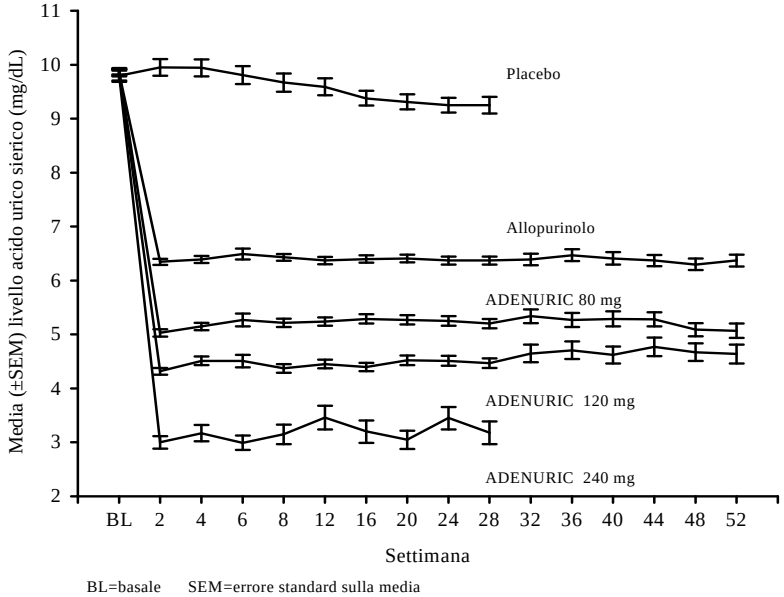
Tabella 2
Percentuale di pazienti con livelli di acido urico sierico <6,0 mg/dL (357 µmol/L)
Ultime tre visite mensili

Studio	ADENURIC 80 mg una volta al dì	ADENURIC 120 mg una volta al dì	Allopurinolo 300/100 mg una volta al dì[1]
APEX (28 settimane)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 settimane)	53% * (n=255)	62% * (n=250)	21% (n=251)
Risultati (Somma)	51% * (n=517)	63% *, # (n=519)	22% (n=519)

[1] i risultati ottenuti da soggetti trattati con 100 mg una volta al dì (n=10: pazienti con creatinina sierica >1,5 e ≤2,0 mg/dL) o con 300 mg una volta al dì (n=509) sono stati raccolti insieme per le analisi.
* p < 0,001 vs allopurinolo, # p < 0,001 vs 80 mg

La capacità di ADENURIC di abbassare i livelli dell'acido urico sierico è stata rapida e persistente. La riduzione del livello dell'acido urico sierico a valori <6,0 mg/dL (357 µmol/L) è stata riscontrata già alla seconda visita settimanale e tale effetto è stato mantenuto per tutta la durata del trattamento. I livelli medi dell'acido urico sierico nel tempo per ciascun gruppo di trattamento dei due studi principali di fase III sono riportati in Figura 1.

Figura 1 Livelli medi dell'acido urico sierico negli studi combinati principali di fase III



BL=basale SEM=errore standard sulla media

Nota: 509 pazienti hanno ricevuto allopurinolo 300 mg una volta al dì; 10 pazienti con creatinina sierica >1,5 e ≤2,0 mg/dL sono stati trattati con 100 mg una volta al dì (10 pazienti su 268 dello studio APEX).
Per valutare la sicurezza di febuxostat è stato utilizzato una dose di febuxostat di 240 mg, pari ad una dose doppia di quella massima raccomandata.

Studio CONFIRMS: lo studio CONFIRMS era uno studio di fase 3, randomizzato, controllato, di 26 settimane per valutare la sicurezza e l'efficacia di febuxostat 40 mg e 80 mg, in confronto ad allopurinolo 300 mg o 200 mg, in pazienti con gotta e iperuricemia. Sono stati randomizzati 2.269 pazienti: ADENURIC 40 mg una volta al dì (n = 757), ADENURIC 80 mg una volta al dì (n = 756) o allopurinolo 300/200 mg una volta al dì (n = 756). Almeno il 65% dei pazienti aveva lieve-moderata compromissione renale (con clearance della creatinina di 30-89 mL/min). La profilassi contro gli attacchi di gotta era obbligatoria oltre il periodo di 26 settimane.
La proporzione di pazienti con livelli sierici di urato di <6,0 mg/dL (357 μmol/L) alla visita finale, è stata del 45% per 40 mg di febuxostat, 67% per 80 mg di febuxostat e del 42% per allopurinolo 300/200 mg, rispettivamente.

Endpoint primario nel sottogruppo di pazienti con compromissione renale
Lo studio APEX ha valutato l'efficacia del medicinale in 40 pazienti con compromissione renale (creatinina sierica al basale >1,5 mg/dL e ≤ 2,0 mg/dL). Per i pazienti con alterazione della funzionalità renale che erano stati randomizzati a ricevere allopurinolo, la dose di quest'ultimo è stata limitata a 100 mg una volta al dì. ADENURIC ha raggiunto l'endpoint primario d'efficacia rispettivamente nel 44% (80 mg una volta al dì), 45% (120 mg una volta al dì), e 60% (240 mg una volta al dì) dei pazienti rispetto allo 0% riscontrato nei gruppi trattati con allopurinolo 100 mg una volta al dì e placebo.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella percentuale di riduzione delle concentrazioni di acido urico sierico nei soggetti sani indipendentemente dallo stato della loro funzionalità renale (58% nel gruppo con funzionalità renale normale e 55% nel gruppo con compromissione renale severa).

Un'analisi in pazienti con gotta e compromissione renale è stata definita prospetticamente nello studio CONFIRMS, e ha dimostrato che febuxostat era significativamente più efficace nel ridurre i livelli sierici di urato di <6 mg/dL rispetto al allopurinolo 300 mg/200 mg in pazienti che avevano gotta con compromissione renale lieve o moderata (65% dei pazienti studiati).

Endpoint primario nel sottogruppo di pazienti con un livello di acido urico sierico ≥10 mg/dL
Circa il 40% dei pazienti (APEX e FACT considerati nell'insieme) presentava un valore di acido urico sierico al basale ≥10 mg/dL. In questo sottogruppo ADENURIC ha raggiunto l'endpoint primario d'efficacia (livello di acido urico < 6.0 mg/dL alle ultime 3 visite) nel 41% (80 mg una volta al dì), nel 48% (120 mg una volta al dì), e nel 66% (240 mg una volta al dì) dei pazienti rispetto al 9% osservato nel gruppo trattato con allopurinolo 300 mg/100 mg una volta al dì ed allo 0% riscontrato nel gruppo trattato con placebo.

Nello studio CONFIRMS, la proporzione di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario di efficacia (livello di acido urico <6,0 mg / dL alla visita finale) per i pazienti con un livello sierico basale di urato ≥ 10 mg/dL è stata del 27% (66/249) nei pazienti trattati con febuxostat 40 mg una volta al dì, del 49% (125/254) nei pazienti trattati con febuxostat 80 mg una volta al dì e del 31% (72/230) nei pazienti trattati con allopurinolo 300 mg/200 mg una volta al dì.

Risultati clinici: percentuale dei pazienti che hanno richiesto trattamento per un attacco di gotta
Studio APEX: Durante le 8 settimane del periodo di profilassi, una percentuale maggiore (36%) di pazienti trattati con febuxostat 120 mg necessitava di un trattamento per un attacco di gotta rispetto a febuxostat 80 mg (28%), l'allopurinolo 300 mg (23%) e placebo (20%). Gli attacchi aumentavano in seguito al periodo di profilassi e diminuivano gradualmente nel tempo. Tra il 46% e il 55% dei soggetti hanno ricevuto un trattamento per attacchi acuti di gotta dalla settimana 8 alla settimana 28. Gli attacchi di gotta durante le ultime 4 settimane dello studio (settimane 24-28) sono stati osservati

nel 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinolo 300 mg) e 20% (placebo) dei pazienti.

Studio FACT: Durante le 8 settimane del periodo di profilassi, una percentuale maggiore (36%) di pazienti trattati con febuxostat 120 mg necessitava di un trattamento per la riacutizzazione della gotta rispetto a entrambi i trattamenti con febuxostat 80 mg (22%) e allopurinolo 300 mg (21%).
Dopo il periodo di profilassi di 8 settimane, l'incidenza degli attacchi acuti aumentava e diminuiva gradualmente nel corso del tempo (il 64% e il 70% dei soggetti hanno ricevuto un trattamento per attacchi acuti di gotta dalla settimana 8 alla settimana 52). Gli attacchi di gotta durante le ultime 4 settimane dello studio (settimane 49-52) sono stati osservati nel 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) e 11% (allopurinolo 300 mg) dei pazienti.
La percentuale dei pazienti che ha richiesto un trattamento per una riacutizzazione della gotta (Studi APEX e FACT) è risultata numericamente inferiore nei gruppi che avevano ottenuto un livello medio dell'urato sierico post-basale <6,0 mg/dL, <5,0 mg/dL, o <4,0 mg/dL rispetto al gruppo che aveva ottenuto un livello medio dell'urato sierico post-basale ≥6,0 mg/dL durante le ultime 32 settimane del periodo di trattamento (intervalli dalla settimana 20-24 alla 49-52).

Durante lo studio CONFIRMS, le percentuali di pazienti che hanno richiesto il trattamento per attacchi di gotta (dal 1° giorno fino al 6° Mese) sono stati il 31% e 25% per i gruppi trattati con febuxostat 80 mg e allopurinolo, rispettivamente. Non è stata osservata alcuna differenza nella percentuale di pazienti che necessitano di trattamento per attacchi di gotta tra i gruppi trattati con febuxostat 80 mg e 40 mg.

Studi di estensione in aperto a lungo termine
Studio EXCEL (C02-021): EXCEL era uno studio di tre anni di fase 3, in aperto, multicentrico, randomizzato, controllato con allopurinolo, studio di estensione di sicurezza per i pazienti che avevano completato gli studi principali di fase 3 (APEX o FACT). Un totale di 1.086 pazienti sono stati arruolati: ADENURIC 80 mg una volta al dì (n = 649), ADENURIC 120 mg una volta al dì (n = 292) e allopurinolo 300/100 mg una volta al dì (n = 145). Circa il 69% dei pazienti non ha richiesto alcuna modifica di trattamento per ottenere una risposta finale stabile. I pazienti che avevano per tre volte consecutive livelli di uricemia > 6,0 mg/dL sono stati ritirati.
I livelli sierici di urato sono stati mantenuti nel tempo (ad esempio 91% e 93% dei pazienti in trattamento iniziale con febuxostat 80 mg e 120 mg, rispettivamente, avevano l'uricemia <6 mg/dL al mese 36).

Dati relativi a tre anni hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza delle riacutizzazioni della gotta con meno del 4% dei pazienti che ha richiesto trattamento per una riacutizzazione (ovvero oltre il 96% dei pazienti non ha richiesto trattamento per una riacutizzazione) dopo 16-24 mesi e 30-36 mesi.
Il 46% e 38% dei pazienti in trattamento finale stabile con febuxostat 80 mg o 120 mg una volta al dì, rispettivamente, hanno avuto una completa risoluzione del tofo primario palpabile dal valore basale alla visita finale.

Studio FOCUS (TMX-01-005): FOCUS era uno studio di 5 anni di fase 2, in aperto, multicentrico, studio di estensione di sicurezza per i pazienti che avevano completato le 4 settimane di dosaggio di febuxostat nello studio in doppio cieco TMX-00-004. 116 pazienti sono stati arruolati ed hanno ricevuto inizialmente febuxostat 80 mg una volta al dì. Il 62% dei pazienti non ha richiesto alcun adeguamento della dose per mantenere l'uricemia <6 mg / dL ed il 38% dei pazienti ha richiesto un adeguamento della dose per ottenere una dose finale stabile.

La proporzione di pazienti con livelli sierici di urato <6,0 mg/dL (357 μmol / L) alla visita finale è stata superiore all'80% (81-100%) per ciascuna dose di febuxostat.

Durante gli studi clinici di fase 3, nei pazienti trattati con febuxostat sono state osservate delle lievi alterazioni nei valori dei test di funzionalità epatica (5,0%). Tali valori erano simili a quelli riportati per l'allopurinolo (4,2%) (vedere paragrafo 4.4). Negli studi di estensione in aperto a lungo termine sono stati osservati aumentati valori del TSH (>5,5 μUI/mL) in pazienti trattati per lungo tempo con febuxostat (5,5%) ed in pazienti trattati con allopurinolo (5,8%) (vedere paragrafo 4.4).

Studi Post Marketing a lungo termine
Lo studio CARES era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità che ha confrontato gli esiti cardiovascolari (CV) di febuxostat verso allopurinolo in pazienti con gotta e una storia di patologie cardiovascolari maggiori, incluso infarto miocardico (IM), ospedalizzazione per angina instabile, procedure di rivascolarizzazione coronarica o cerebrale, ictus, attacco ischemico transitorio ospedalizzato, vasculopatia periferica, o diabete mellito con evidenza di malattia micro vascolare o macrovascolare. Per ottenere una concentrazione sierica di acido urico (sUA) inferiore a 6 mg/dL, il dosaggio di febuxostat è stato titolato da 40 mg fino a 80 mg (indipendentemente dalla funzionalità renale) e il dosaggio di allopurinolo è stato titolato con incrementi di 100 mg, da 300 a 600 mg in pazienti con funzionalità renale normale e compromissione renale lieve e da 200 a 400 mg in pazienti con compromissione renale moderata.
L'endpoint primario nello studio CARES era il tempo intercorso fino alla prima insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori, un endpoint composito di infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale, morte cardiovascolare e angina instabile trattata con rivascolarizzazione coronarica urgente. Gli endpoints (primari e secondari) sono stati analizzati secondo l'analisi intention to treat (ITT) comprensiva di tutti i soggetti che erano stati randomizzati e che avevano ricevuto in doppio cieco almeno una dose del farmaco in studio.
Complessivamente il 56.6% dei pazienti ha interrotto prematuramente il trattamento in studio e il 45% dei pazienti non ha completato tutte le visite dello studio.
In totale, 6,190 pazienti sono stati seguiti per una mediana di 32 mesi e la durata mediana di esposizione è stata 728 giorni per i pazienti nel gruppo di trattamento con febuxostat (n 3098) e 719 giorni nel gruppo di trattamento con allopurinolo (n 3092).
L’endpoint primario, tempo di prima insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori, è stato riscontrato con frequenza simile nel gruppo di trattamento con febuxostat ed in quello con allupurinolo (10.8% vs. 10.4% dei pazienti, rispettivamente; hazard ratio [HR] 1.03; intervallo di confidenza [CI] al 95% ripetuto bilaterale 0.89-1.21).
Nell’analisi dei singoli componenti dei MACE, l’incidenza di morte cardiovascolare (CV) era più alta con febuxostat rispetto ad allopurinolo (4.3% vs. 3.2% dei pazienti; HR 1.34; 95% CI 1.03-1.73).
L’incidenza degli altri MACE è risultata simile nel gruppo in trattamento con febuxostat ed in quello in trattamento con allopurinolo, ovvero infarto miocardico non-fatale (3.6% vs. 3.8% dei pazienti; HR 0.93; 95% CI 0.72-1.21), ictus non-fatale (2.3% vs. 2.3% dei pazienti; HR 1.01; 95% CI 0.73-1.41) e rivascolarizzazione urgente dovuta ad angina instabile (1.6% vs. 1.8% dei pazienti; HR 0.86; 95% CI 0.59-1.26). Anche l’incidenza di mortalità per tutte le cause è stata maggiore con febuxostat rispetto ad allopurinolo (7.8% vs. 6.4% dei pazienti; HR 1.22; 95% CI 1.01-1.47), principalmente dovuta alla maggiore incidenza di mortalità cardiovascolare in tale gruppo (vedere paragrafo 4.4).
L’incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, ricoveri ospedalieri per le aritmie non associata all’ischemia, eventi trombo embolici venosi e ospedalizzazione per gli attacchi ischemici transitori sono risultate paragonabili con febuxostat e allopurinolo.

Lo studio FAST era uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione dell’endpoint in cieco, che ha confrontato il profilo di sicurezza cardiovascolare (CV) di febuxostat verso allopurinolo in pazienti con iperuricemia cronica (in condizioni in cui era già avvenuto il deposito di urati) e fattori di rischio cardiovascolari (ovvero pazienti di età pari o superiore a 60 anni e con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare). I pazienti idonei hanno ricevuto un trattamento con allopurinolo prima della randomizzazione, e sono stati necessari aggiustamenti della dose, in base al giudizio clinico, alle raccomandazioni EULAR e alla posologia approvata. Al termine della fase iniziale di allopurinolo, i pazienti con un livello di sUA <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) o che ricevevano la dose massima tollerata o la dose massima autorizzata di allopurinolo sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere il trattamento con febuxostat o con allopurinolo.
L’endpoint primario dello studio FAST era il tempo di prima insorgenza di qualsiasi evento incluso nell'endpoint composito dell'Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), che includeva: i) l'ospedalizzazione per infarto miocardico non fatale/sindrome coronarica acuta biomarker positivo (SCA); ii) ictus non fatale; iii) morte per evento CV. L'analisi primaria si è basata sull'approccio on-treatment (OT).
Complessivamente, sono stati randomizzati 6.128 pazienti, 3.063 con febuxostat e 3.065 con allopurinolo.

Nell'analisi primaria OT, febuxostat era non inferiore ad allopurinolo nell'incidenza dell'endpoint primario, che si è verificato in 172 pazienti (1,72/100 anni paziente) su febuxostat rispetto a 241 pazienti (2,05/100 anni paziente) su allopurinolo, con un HR aggiustato 0,85 (IC 95%: 0,70; 1,03), p<0,001. L'analisi OT per l'endpoint primario nel sottogruppo di pazienti con una storia di infarto miocardico, ictus o SCA non ha mostrato differenze significative tra i gruppi di trattamento: 65 (9,5%) pazienti con eventi nel gruppo febuxostat e 83 (11,8%) pazienti con eventi nel gruppo allopurinolo; HR aggiustato 1,02 (IC 95%: 0,74-1,42); p=0.202.
Il trattamento con febuxostat non è stato associato ad un aumento dei decessi CV o di decessi per tutte le cause, in generale o nel sottogruppo di pazienti con una storia basale di infarto miocardico, ictus o SCA. Complessivamente, ci sono stati meno decessi nel gruppo febuxostat (62 decessi per CV e 108 decessi per tutte le cause), rispetto al gruppo allopurinolo (82 decessi per CV e 174 decessi per tutte le cause).
C'è stata una maggiore riduzione dei livelli di acido urico durante il trattamento con febuxostat rispetto al trattamento con allopurinolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, la C_{max} (concentrazione plasmatica massima) e l'AUC (area sotto la curva) di febuxostat sono aumentate proporzionalmente alla dose dopo la somministrazione di dose singola e dosi ripetute da 10 mg a 120 mg. Per le dosi di febuxostat comprese tra 120 mg e 300 mg, si osserva un aumento dell'AUC maggiore rispetto a quello proporzionale alla dose. Non è evidente alcun apprezzabile accumulo dopo la somministrazione di dosi da 10 mg a 240 mg ogni 24 ore. Febuxostat possiede un'emivita di eliminazione terminale apparente ($t_{1/2}$) di circa 5-8 ore.

Sono state condotte analisi di farmacocinetica/farmacodinamica di popolazione su 211 pazienti con iperuricemia e gotta, i quali erano stati trattati con ADENURIC alla dose di 40-240 mg una volta al dì. In generale, i parametri farmacocinetici di febuxostat, stimati mediante queste analisi, sono coerenti con quelli osservati nei soggetti sani, ad indicazione che i soggetti sani sono rappresentativi ai fini di una valutazione farmacocinetica/farmacodinamica nella popolazione di pazienti affetti da gotta.

Assorbimento
Febuxostat è assorbito in modo rapido (t_{max} pari a 1,0-1,5 h) e quasi completo (almeno 84%). Dopo la somministrazione di una dose orale singola o di dosi orali multiple da 80 e 120 mg una volta al giorno, la C_{max} risulta di circa 2,8-3,2 µg/mL, e di 5,0-5,3 µg/mL, rispettivamente. La biodisponibilità assoluta della formulazione di febuxostat in compresse non è stata studiata.

Dopo la somministrazione di dosi multiple orali da 80 mg una volta al giorno o di una dose singola da 120 mg insieme ad un pasto ad elevato contenuto lipidico, è stata osservata una riduzione nella C_{max} rispettivamente del 49% e del 38% e una diminuzione nell'AUC rispettivamente del 18% e del 16%. Tuttavia, non è stata osservata alcuna variazione clinicamente significativa nella percentuale di riduzione della concentrazione sierica dell'acido urico laddove questa è stata valutata (dosi ripetute da 80 mg). Pertanto, ADENURIC può essere assunto indifferentemente sia vicino sia lontano dai pasti.

Distribuzione
Il volume di distribuzione apparente allo *steady state* (V_{ss}/F) di febuxostat varia tra 29 e 75 l dopo somministrazione di dosi orali da 10-300 mg. Il legame con le proteine plasmatiche da parte di febuxostat è di circa il 99,2%, (principalmente albumina), e rimane costante nell'arco delle concentrazioni ottenute con le dosi da 80 a 120 mg. Il legame con le proteine plasmatiche dei metaboliti attivi è compreso tra l'82% ed il 91% circa.

Biotrasformazione
Febuxostat è ampiamente metabolizzato per coniugazione attraverso il sistema enzimatico dell'uridin difosfato glucuronosiltransferasi (UDPGT) e per ossidazione attraverso il sistema del citocromo P450 (CYP). Sono stati identificati quattro metaboliti idrossilici farmacologicamente attivi, tre dei quali si possono osservare nel plasma umano. Studi i*n vitro* con microsomi epatici umani hanno mostrato che questi metaboliti ossidativi erano formati principalmente da CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 o CYP2C9 e febuxostat glucuronide principalmente da UGT 1A1, 1A8, e 1A9.

Eliminazione
Febuxostat è eliminato sia per via epatica sia per via renale. Dopo somministrazione orale di una dose di 80 mg di febuxostat marcato con ^{14}C, circa il 49% della dose è stato recuperato nelle urine sotto forma di febuxostat immodificato (3%), di acilglucoronide del principio attivo (30%), di suoi metaboliti ossidativi noti insieme ai loro coniugati (13%), e di altri metaboliti non noti (3%). Oltre all'eliminazione attraverso le urine, circa il 45% della dose è stato recuperato nelle feci sotto forma di febuxostat immodificato (12%), di acilglucuronide del principio attivo (1%), di suoi metaboliti ossidativi noti insieme ai loro coniugati (25%), e di altri metaboliti non noti (7%).

Compromissione renale
Dopo la somministrazione di dosi ripetute di 80 mg di ADENURIC in pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato o severo, la C_{max} di febuxostat non è risultata diversa rispetto a quella di soggetti con funzionalità renale normale. L'AUC media complessiva di febuxostat è aumentata di circa 1,8 volte passando da 7,5 μg.h/mL nel gruppo con funzionalità renale normale a 13,2 μg.h/mL nel gruppo con compromissione renale severa. La C_{max} e l'AUC dei metaboliti attivi sono aumentate fino a 2 e 4 volte, rispettivamente. Tuttavia, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione renale di grado lieve o moderato.

Compromissione epatica
Dopo somministrazioni ripetute di 80 mg di ADENURIC in pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderata (Classe B di Child-Pugh), la C_{max} e l'AUC di febuxostat e dei suoi metaboliti non sono variate in misura significativa rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh).

Età
Non sono state osservate variazioni significative nell'AUC di febuxostat o dei suoi metaboliti dopo somministrazioni ripetute di dosi orali di ADENURIC in soggetti anziani rispetto ai soggetti sani più giovani.

Genere
Dopo somministrazione di dosi orali ripetute di ADENURIC, la C_{max} e AUC sono risultate più elevate rispettivamente del 24% e del 12% nelle femmine che nei maschi. Tuttavia la C_{max} e l'AUC corrette per il peso sono risultate simili per i due sessi. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti che si sono manifestati nel corso di studi non-clinici sono stati osservati, generalmente, con esposizioni al medicinale in eccesso rispetto alla massima esposizione umana.
La modellizzazione farmacocinetica e la simulazione dei dati sui ratti suggeriscono che la dose clinica di mercaptopurina/azatioprina, quando somministrate in concomitanza con febuxostat, deve essere ridotta al 20% o meno della dose precedentemente prescritta per evitare possibili effetti ematologici (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Carcinogenesi, mutagenesi, compromissione della fertilità
Nei ratti maschi è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei tumori della vescica (papilloma a cellule transizionali e carcinoma) soltanto in presenza di calcoli di xantina nel gruppo trattato con la dose più elevata, corrispondente a dosi di circa 11 volte maggiori rispetto all'esposizione umana. Non né stato osservato un aumento significativo di nessuno degli altri tipi di tumore, né nei topi o ratti maschi, né nei topi o ratti femmina. Tali osservazioni sono considerate una conseguenza del metabolismo specie-specifico delle purine e della composizione delle urine e non è di alcuna rilevanza ai fini dell'uso clinico del medicinale.

Una batteria standard di test di genotossicità non ha rivelato alcun effetto genotossico rilevante di febuxostat.

Febuxostat a dosi orali fino a 48 mg/kg/die non ha manifestato alcun effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive dei ratti, sia maschi che femmine.

Non è emersa alcuna evidenza di compromissione della fertilità, di effetti teratogeni o di conseguenze dannose per il feto dovute all'azione di febuxostat. Nei ratti, a dosaggi elevati e con un'esposizione di circa 4,3 volte quella umana, è stata osservata una tossicità per la madre accompagnata ad una riduzione dell'indice di svezzamento e da un ritardo dello sviluppo della prole. Studi teratologici condotti su ratte e coniglie in stato di gravidanza con esposizione rispettivamente di circa 4,3 e 13 volte quella per la specie umana non hanno rivelato alcun effetto teratogeno di febuxostat.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosio sodico
Silice, colloidale idrato

Rivestimento della compressa
Opadry II, giallo, 85F42129 contenente:
Alcol polivinilico
Titanio biossido (E171)
Macrogol tipo 3350
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità.

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente (Aclar/PVC/Alluminio o PVC/PE/PVDC/Alluminio) contenente 14 compresse.

ADENURIC 80 mg è disponibile in confezioni da 14, 28, 42, 56, 84 e 98 compresse rivestite con film.

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Aprile 2008
Data del rinnovo più recente: 20 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADENURIC 120 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 120 mg di febuxostat.

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni compressa contiene 114,75 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film, di colore giallo chiaro/giallo, a forma di capsula, e con "120" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adenuric è indicato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa l'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa).

ADENURIC è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'iperuricemia in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne con rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (TLS) da intermedio ad alto.

ADENURIC è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Iperuricemia cronica con deposito di urato: la dose orale raccomandata di ADENURIC è di 80 mg una volta al giorno e l'assunzione può avvenire indifferentemente sia vicino sia lontano dai pasti. Con valori sierici di acido urico > 6 mg/dL (357 µmol/L) dopo 2-4 settimane, può essere presa in considerazione l'assunzione di ADENURIC 120 mg una volta al giorno.

ADENURIC agisce abbastanza rapidamente da consentire una nuova determinazione dell'acido urico sierico dopo 2 settimane. L'obiettivo terapeutico è ridurre e mantenere il livello d'acido urico sierico a valori inferiori a 6 mg/dL (357 µmol/L).

Per la profilassi delle riacutizzazioni della gotta è raccomandato un periodo di trattamento di almeno 6 mesi (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da Lisi Tumorale: la dose orale raccomandata di ADENURIC è 120 mg una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.
Il trattamento con ADENURIC deve essere iniziato due giorni prima dell'inizio della terapia citotossica e continuato per almeno sette giorni; tuttavia il trattamento può essere prolungato, a giudizio del medico, fino a nove giorni a seconda della durata della chemioterapia.

Anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
L'efficacia e la sicurezza del medicinale non sono state determinate in maniera completa nei pazienti con compromissione renale di grado severo (clearance della creatinina <30 ml/min, vedere paragrafo 5.2).
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato.

Compromissione epatica
L'efficacia e la sicurezza di febuxostat non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica di grado severo (classe C di Child Pugh).
Iperuricemia cronica con deposito di urato: la dose raccomandata per i pazienti con compromissione epatica di grado lieve è di 80 mg. Sono disponibili informazioni limitate relativamente all'uso del medicinale in pazienti con compromissione epatica di grado moderato.

Sindrome da Lisi Tumorale: nello studio registrativo di fase 3 (FLORENCE) sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio solo i soggetti con compromissione epatica severa. Non è stato necessario alcun adeguamento della dose per i pazienti arruolati sulla base della funzionalità epatica.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ADENURIC nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione
Uso orale
ADENURIC deve essere somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Disturbi cardio-vascolari
Trattamento dell'iperuricemia cronica
Durante lo sviluppo del prodotto ed in uno studio post registrativo (CARES) è stata osservata, in pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari maggiori (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile), una maggiore incidenza di eventi fatali cardiovascolari con febuxostat rispetto all'allopurinolo.
Tuttavia, in un successivo studio post registrativo (FAST), febuxostat è risultato non inferiore ad allopurinolo nell'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali.
Il trattamento deve essere impiegato con cautela in questo gruppo di pazienti e devono essere regolarmente monitorati.
Per ulteriori informazioni sulla sicurezza cardiovascolare di febuxostat vedere paragrafo 4.8 e 5.1

Prevenzione e trattamento dell'iperuricemia nei pazienti a rischio di Sindrome da Lisi Tumorale
I pazienti trattati con ADENURIC sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne, con rischio di Sindrome da Lisi Tumorale (TLS) da intermedio ad alto, devono essere sottoposti a monitoraggio cardiaco in modo clinicamente appropriato.

Allergia / ipersensibilità al farmaco
Nel periodo post-marketing sono state raccolte segnalazioni di gravi reazioni allergiche/ipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson con esito potenzialmente letale, necrolisi epidermica tossica e

reazioni anafilattiche acute/shock. Nella maggior parte dei casi, queste reazioni si sono verificate durante il primo mese di terapia con febuxostat. Alcuni di questi pazienti, ma non tutti, hanno riportato compromissione renale e/o precedente ipersensibilità all'allopurinolo. In alcuni casi, le reazioni di ipersensibilità severa, inclusa reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state associate a febbre, coinvolgimento ematologico, renale o epatico.
I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per sintomi di reazioni allergiche/ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con febuxostat deve essere immediatamente interrotto se insorgono gravi reazioni allergiche/ipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, in quanto l'interruzione preventiva del trattamento è associata a una prognosi migliore. Se il paziente ha sviluppato reazione allergica/ipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e reazione anafilattica acuta /shock, febuxostat non deve essere più somministrato.

Attacchi acuti di gotta (riacutizzazione)
Il trattamento con febuxostat non deve essere iniziato fino a quando l'attacco acuto di gotta non si sia completamente risolto. All'inizio della terapia è possibile che si verifichino delle riacutizzazioni della gotta dovute ad una variazione dei livelli di acido urico sierico, che si determina in seguito ad una mobilitazione degli urati dai depositi tessutali (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). All'inizio del trattamento con febuxostat si raccomanda una profilassi contro le riacutizzazioni della gotta per almeno 6 mesi facendo uso di un FANS oppure della colchicina (vedere paragrafo 4.2).
Qualora si verifichi una riacutizzazione della gotta durante il trattamento con febuxostat, l'assunzione di quest'ultimo non va sospesa. La riacutizzazione deve essere trattata simultaneamente, secondo le esigenze del singolo paziente. Il trattamento continuato con febuxostat riduce la frequenza e l'intensità delle riacutizzazioni della gotta.

Deposito della xantina
Nei pazienti nei quali risulta aumentata la velocità con la quale gli urati si formano (ad esempio nelle neoplasie maligne e durante il loro trattamento oppure nella sindrome di Lesch-Nyhan), la concentrazione assoluta di xantina nelle urine potrebbe, in rari casi, aumentare in misura tale da consentirne il deposito nelle vie urinarie. Questo non è stato osservato nello studio clinico registrativo con ADENURIC nella Sindrome da Lisi Tumorale. Poiché non esiste esperienza con febuxostat, il suo uso in pazienti con sindrome di Lesch-Nyhan non è raccomandato.

Mercaptopurina/azatioprina
L'uso di febuxostat non è raccomandato nei pazienti trattati contemporaneamente con mercaptopurina/azatioprina in quanto l'inibizione della xantina ossidasi ad opera di febuxostat può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di mercaptopurina/azatioprina che può provocare severa tossicità.
Quando l'utilizzo concomitante non può essere evitato, è raccomandata una riduzione della dose di mercaptopurina/azatioprina pari al 20% o meno della dose precedentemente prescritta, per evitare possibili effetti ematologici (vedere paragrafi 4.5 e 5.3).

I pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose di mercaptopurina/azatioprina deve essere successivamente aggiustata, in base alla valutazione della risposta terapeutica e all'insorgenza di eventuali effetti tossici.

Soggetti che hanno subito un trapianto d'organo
Poiché non c'è esperienza sull'uso di ADENURIC in soggetti che hanno subito un trapianto d'organo, l'uso di febuxostat non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Teofillina
La somministrazione concomitante di febuxostat 80 mg e teofillina 400 mg in dose singola in soggetti sani ha dimostrato l'assenza di interazione farmacocinetica (vedere paragrafo 4.5). Febuxostat 80 mg può essere utilizzato in pazienti trattati contemporaneamente con teofillina senza il rischio di un aumento dei livelli plasmatici di teofillina. Non ci sono dati disponibili per febuxostat 120 mg.

Epatopatie

Durante gli studi clinici combinati di fase 3, nei pazienti trattati con febuxostat sono state osservate delle lievi anomalie nei valori dei test di funzionalità epatica (5.0%). Si raccomanda lo svolgimento di test di funzionalità epatica prima dell'inizio della terapia con febuxostat e successivamente ad intervalli periodici secondo il giudizio del medico (vedere paragrafo 5.1).

Malattie della tiroide
Negli studi di estensione in aperto a lungo termine sono stati osservati aumentati valori del TSH (>5,5 µUI/mL) in pazienti trattati per lungo tempo con febuxostat (5,5%). Si deve usare cautela con febuxostat nei pazienti con alterata funzione tiroidea (vedere paragrafo 5.1).

Lattosio
Le compresse di febuxostat contengono lattosio. I pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, con deficit di lattasi di Lapp o affetti da sindrome di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Mercaptopurina/azatioprina
Sulla base del meccanismo d'azione di febuxostat sull'inibizione della xantina ossidasi (XO), non si raccomanda l'uso contemporaneo di ADENURIC con mercaptopurina/azatioprina. L’inibizione della XO ad opera di febuxostat può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci, che porta a mielotossicità.
In caso di somministrazione concomitante con febuxostat, la dose di mercaptopurina/azatioprina deve essere ridotta al 20% o meno della dose precedentemente prescritta (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). L'adeguatezza dell'aggiustamento della dose proposto, che si basava su un'analisi di modellizzazione e simulazione di dati preclinici nei ratti, è stata confermata dai risultati di uno studio clinico di interazione farmacologica su volontari sani, che ricevevano azatioprina 100 mg da sola e una dose ridotta di azatioprina (25 mg) in associazione a febuxostat (40 o 120 mg).

Non sono stati svolti studi d'interazione tra febuxostat e altra chemioterapia citotossica.
Nello studio registrativo sulla Sindrome da Lisi Tumorale è stato somministrato febuxostat 120 mg al giorno a pazienti sottoposti a vari regimi chemioterapici, inclusi gli anticorpi monoclonali. Tuttavia, poiché in questo studio non sono state studiate interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia, non si possono escludere interazioni con la somministrazione concomitante di farmaci citotossici.

Rosiglitazone/substrati CYP2C8
Febuxostat ha dimostrato di essere un debole inibitore del CYP2C8 in vitro. In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di febuxostat 120 mg una volta al giorno con una dose singola orale di 4 mg di rosiglitazone non ha determinato alcun effetto sulla farmacocinetica del rosiglitazone e del suo metabolita N-desmetil rosiglitazone, indicando che febuxostat non è un inibitore enzimatico del CYP2C8 in vivo. Di conseguenza, non si prevede che la somministrazione concomitante di febuxostat e rosiglitazone o altri substrati del CYP2C8 richieda alcun aggiustamento della dose per questi composti.

Teofillina
È stato condotto uno studio d'interazione con febuxostat in soggetti sani per valutare se l'inibizione della XO potesse determinare un aumento dei livelli di teofillina in circolo, come riportato per altri inibitori della XO. I risultati dello studio mostrano che la somministrazione concomitante di febuxostat, 80 mg una volta al giorno, e teofillina, 400 mg in dose singola, non ha alcun effetto sulla farmacocinetica e sulla sicurezza della teofillina. Di conseguenza, non è richiesta particolare cautela quando febuxostat 80 mg e teofillina sono somministrati contemporaneamente. Non ci sono dati disponibili per febuxostat 120 mg.

Naproxene ed altri inibitori della glucuronidazione
Il metabolismo di febuxostat dipende dagli enzimi uridina-glucuronosil-transferasi (UGT). I farmaci che inibiscono la glucuronidazione, quali i FANS ed il probenecid, sono in grado, teoricamente, di influire sull'eliminazione di febuxostat. In soggetti sani, l'uso contemporaneo di febuxostat e naproxene 250 mg due volte al giorno era associato ad un aumento dell'esposizione a febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% e $t_{1/2}$ 26%). Negli studi clinici, l'uso di naproxene o di altri FANS/inibitori della Cox-2 non è risultato correlato ad alcun aumento clinicamente significativo degli effetti indesiderati.

Febuxostat può essere somministrato contemporaneamente a naproxene, senza alcuna necessità di aggiustamento della dose di febuxostat o di naproxene.

Induttori della glucuronidazione
I potenti induttori degli enzimi UGT possono determinare un aumento del metabolismo ed una diminuzione dell'efficacia di febuxostat. Si raccomanda pertanto un controllo dell'acido urico sierico 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia con un potente induttore della glucuronidazione. Viceversa, l'interruzione del trattamento con un induttore della glucuronidazione può determinare un aumento dei livelli plasmatici di febuxostat.

Colchicina/indometacina/idroclorotiazide/warfarin
Febuxostat può essere somministrato contemporaneamente a colchicina o a indometacina senza necessità di aggiustare la dose di febuxostat o dell'altro principio attivo somministrato contemporaneamente.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di febuxostat quando somministrato contemporaneamente a idroclorotiazide.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di warfarin quando somministrato contemporaneamente a febuxostat. La somministrazione di febuxostat (80 mg o 120 mg una volta al giorno) con warfarin non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di warfarin nei pazienti sani. Inoltre l'INR ed il Fattore VII attivato non sono influenzati dalla somministrazione di febuxostat.

Desipramina/substrati CYP2D6
Febuxostat ha dimostrato di essere un debole inibitore del CYP2D6 *in vitro.* In uno studio in soggetti sani, 120 mg di ADENURIC una volta al giorno hanno determinato un aumento medio pari al 22% dell'AUC di desipramina, un substrato del CYP2D6, indicando una possibile azione inibitoria debole da parte di febuxostat sull'enzima CYP2D6 *in vivo*. In caso di contemporanea somministrazione di febuxostat e di altri substrati del CYP2D6, non è pertanto ipotizzabile la necessità di alcun aggiustamento della dose per nessuno di questi composti.

Antiacidi
È stato dimostrato che la contemporanea assunzione di un antiacido contenente idrossido di magnesio ed idrossido di alluminio ritarda l'assorbimento di febuxostat (di circa 1 ora) e provoca una diminuzione del 32% della C_{max}, mentre non è stata osservata alcuna variazione significativa relativamente all'AUC. È pertanto possibile assumere febuxostat senza tener conto dell'uso di farmaci antiacidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati su un numero molto limitato di gravidanze esposte non indicano effetti indesiderati di febuxostat sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o parto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Febuxostat non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se febuxostat sia escreto nel latte materno. Studi condotti sull'animale hanno dimostrato un'escrezione di tale principio attivo nel latte materno accompagnata da un deficit dello sviluppo nei

nuovi nati durante l'allattamento. Non si può escludere un rischio per il neonato allattato al seno. Febuxostat non va utilizzato durante l'allattamento al seno.

Fertilità
In studi di riproduzione su animali, dosi fino a 48 mg/kg/die non hanno evidenziato effetti avversi dose-dipendente sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di ADENURIC sulla fertilità umana non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sonnolenza, capogiri, parestesie e visione offuscata sono stati riportati con l'uso di febuxostat. I pazienti devono usare molta prudenza prima di guidare veicoli, usare macchinari o svolgere attività pericolose fino a quando essi non siano ragionevolmente certi che l'uso di ADENURIC non compromette le loro prestazioni.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse segnalate più comunemente negli studi clinici (4.072 soggetti trattati almeno con una dose da 10 mg a 300 mg), negli studi di sicurezza post autorizzativi (studio FAST: 3001 pazienti trattati almeno con una dose da 80 mg a 120 mg) e nell'esperienza post-marketing in pazienti con gotta sono attacchi acuti di gotta, alterazioni della funzionalità epatica, diarrea, nausea, cefalea, capogiri, dispnea, eruzioni cutanee, prurito, artralgia, mialgia, dolore a un arto, edema e stanchezza. Queste reazioni avverse sono state per lo più di lieve o moderata severità. Rare reazioni gravi di ipersensibilità a febuxostat, alcune delle quali sono state associate a sintomi sistemici, e eventi rari di morte cardiaca improvvisa, si sono verificate nell'esperienza post-marketing.

Elenco tabellare delle reazioni avverse
Le reazioni avverse comuni (≥1/100 - <1/10), non comuni (≥1/1.000 - <1/100) e rare (≥1/10.000 - <1/1.000) osservate nei pazienti trattati con febuxostat sono riportate di seguito.
Le frequenze si basano sugli studi e sull'esperienza post-marketing nei pazienti con gotta.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi combinati di fase III, a lungo termine, negli studi di sicurezza post autorizzativi e nell'esperienza post-marketing in pazienti con gotta.

Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Rari</u> Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosi*, anemia[#]
Disturbi del sistema immunitario	<u>Rari</u> Reazione anafilattica*, ipersensibilità al farmaco*
Patologie endocrine	<u>Non comuni</u> Incremento dei livelli ematici dell'ormone stimolante la tiroide (TSH), ipotiroidismo[#]
Patologie dell'occhio	<u>Non comuni</u> Visione offuscata <u>Rari</u> Occlusione dell'arteria retinica[#]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Comuni***</u> Attacchi di gotta <u>Non comuni</u> Diabete mellito, iperlipidemia, diminuzione dell'appetito, aumento del peso <u>Rari</u> Diminuzione del peso, aumento dell'appetito, anoressia
Disturbi psichiatrici	<u>Non comuni</u> Calo della libido, insonnia

	Rari Nervosismo, umore depresso[#], disturbi del sonno[#]
Patologie del sistema nervoso	Comuni Cefalea, capogiri Non comuni Parestesie, emiparesi, sonnolenza, letargia[#], alterazioni del gusto, ipoestesie, iposmia Rari Ageusia[#], sensazione di bruciore[#]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni Tinnito Rari Vertigini[#]
Patologie cardiache	Non comuni Fibrillazioni atriali, palpitazioni, ECG anormale, blocco di branca sinistra (vedi paragrafo “Sindrome da Lisi Tumorale”), tachicardia sinusale (vedi paragrafo “Sindrome da Lisi Tumorale”), aritmia[#] Rari Morte cardiaca improvvisa*
Patologie vascolari	Non comuni Ipertensione, arrossamento del volto, vampate di calore, emorragia (vedi paragrafo “Sindrome da Lisi Tumorale”). Rari Collasso cardiocircolatorio[#]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni Dispnea Non comuni Bronchite, infezione del tratto respiratorio superiore, infezione delle basse vie respiratorie[#], tosse, rinorrea[#] Rari Polmonite[#]
Patologie gastrointestinali	Comuni Diarrea[**], nausea Non comuni: Dolore addominale, dolore addominale superiore[#], distensione addominale, malattia da reflusso gastro-esofageo, vomito, bocca secca, dispepsia, stitichezza, defecazione frequente, flatulenza, fastidio gastrointestinale, ulcerazione buccale, tumefazione delle labbra, pancreatite Rari Perforazione gastrointestinale[#], stomatite[#]
Patologie epatobiliari	Comuni Anomalie nei valori dei test di funzionalità epatica** Non comuni Colelitiasi Rari Epatite, ittero*, danno epatico*, colecistite[#]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni Eruzione cutanea (tra cui vari tipi di eruzioni cutaneea riportate con frequenze più basse, vedere sotto), prurito Non comuni Dermatite, orticaria, alterazione del colore della pelle, lesioni cutanee, petecchie, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare, iperidrosi, alopecia, eczema[#], eritema, sudorazioni notturne[#], psoriasi[#], rash pruriginoso[#]

	Rari Necrolisi epidermica tossica*, Sindrome di Stevens-Johnson*, angioedema*, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*, eruzione cutanea generalizzata (grave)*, eruzione cutanea esfoliativa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea vescicolare, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea morbillifome
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni Artralgia, mialgia, dolore a un arto[#] Non comuni Artrite, dolore muscoloscheletrico, debolezza muscolare, spasmi muscolari, tensione muscolare, borsite, gonfiore articolare[#], dolore alla schiena[#], rigidità muscoloscheletrica[#], rigidità articolare Rari Rabdomiolisi, sindrome della cuffia dei rotatori[#], polimialgia reumatica[#]
Patologie renali e urinarie	Non comuni Insufficienza renale, nefrolitiasi, ematuria, pollachiuria, proteinuria, urgenza della minzione, infezione del tratto urinario[#] Rari Nefrite tubulointerstiziale*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comuni Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni Edema, stanchezza Non comuni Dolore toracico, fastidio toracico, dolore[#], malessere[#] Rari Sete, sensazione di calore[#]
Esami diagnostici	Non comuni Aumento dell'amilasi nel sangue, diminuzione della conta piastrinica, diminuzione del numero di leucociti, diminuzione della conta dei linfociti, aumento della creatina nel sangue, aumento della creatinina nel sangue, diminuzione dell'emoglobina, aumento dell'urea, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue, diminuzione dell'ematocrito, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, aumento del potassio nel sangue, aumento dell'INR[#] Rari Aumento del glucosio nel sangue, tempo di tromboplastina parziale attivato prolungato, diminuzione della conta cellulare dei globuli rossi, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento della creatina fosfochinasi nel sangue*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comuni Contusioni[#]

* Reazioni avverse raccolte nell'esperienza post-marketing

** Il trattamento emergente di diarrea non-infettiva, e alterazione dei test di funzionalità epatica nella studi combinati di fase 3 sono più frequenti nei pazienti trattati contemporaneamente con colchicina.

*** Vedere paragrafo 5.1 per l'incidenza degli attacchi di gotta nei singoli studi di fase 3 randomizzati e controllati.

[#] Reazioni avverse raccolte da studi di sicurezza post autorizzativi

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Rari casi di gravi reazioni di ipersensibilità a febuxostat, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazioni anafilattiche/shock, si sono verificati nell'esperienza post-

marketing. La sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica sono caratterizzate da eruzioni cutanee progressive associate a vescicole o lesioni della mucosa e irritazione agli occhi. Reazioni di ipersensibilità a febuxostat possono essere associate ai seguenti sintomi: reazioni cutanee caratterizzate da eruzione maculopapulare infiltrata, eruzioni cutanee generalizzate o esfoliative, ma anche lesioni cutanee, edema facciale, febbre, alterazioni ematologiche quali trombocitopenia ed eosinofilia, e coinvolgimento singolo o multiplo di organi (fegato e reni, inclusa nefrite tubulo-interstiziale) (vedere paragrafo 4.4).

Attacchi acuti di gotta sono stati comunemente osservati subito dopo l'inizio del trattamento e durante i primi mesi. Successivamente, la frequenza di riacutizzazione della gotta diminuisce in modo dipendente dal tempo. E' raccomandata la profilassi degli attacchi acuti di gotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sindrome da Lisi Tumorale
Sintesi del profilo di sicurezza

Nello studio registrativo randomizzato, in doppio cieco, di fase 3 FLORENCE (FLO-01), che ha confrontato il febuxostat con l'allopurinolo (346 pazienti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne a rischio di TLS da intermedio ad elevato), solo 22 pazienti (6,4%) complessivamente hanno sperimentato reazioni avverse, cioè 11 pazienti (6,4%) in ciascun gruppo di trattamento. La maggior parte delle reazioni avverse sono state lievi o moderate.

Nel complesso lo studio FLORENCE non ha evidenziato alcuna preoccupazione particolare per la sicurezza in aggiunta a quella derivante dall'esperienza precedente con ADENURIC nel trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato, fatta eccezione per le tre seguenti reazioni avverse (elencate sopra in tabella 1).

Patologie cardiache:
Non comuni: blocco di branca sinistra, tachicardia sinusale

Patologie vascolari:
Non comuni: emorragia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere trattati con cure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati antigotta, preparati inibenti la produzione di acido urico.
Codice ATC: M04AA03

Meccanismo d'azione

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine e nella specie umana viene prodotto seguendo la sequenza ipoxantina → xantina → acido urico. Entrambi i passaggi della reazione di cui sopra sono catalizzati dalla xantina ossidasi (XO). Febuxostat è un derivato 2-ariltiazolico che possiede come effetto terapeutico quello di ridurre l'acido urico sierico attraverso l'inibizione selettiva

della XO. Febuxostat è un potente inibitore selettivo, non purinico, della XO (NP-SIXO) con un valore Ki (costante d'inibizione) *in vitro* inferiore ad 1 nanomolare. Febuxostat ha dimostrato essere in grado di inibire con grande efficacia la XO, sia nella forma ossidata, sia in quella ridotta. Alle concentrazioni terapeutiche, febuxostat non inibisce gli altri enzimi coinvolti nel metabolismo delle purine o delle pirimidine, ovvero la guanina deaminasi, l'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, l'orotato fosforibosiltransferasi, l'orotidina monofosfato decarbossilasi o la purina nucleoside fosforilasi.

Efficacia e sicurezza clinica

Iperuricemia cronica con deposito di urato
L'efficacia di ADENURIC è stata dimostrata attraverso tre studi registrativi di fase 3 (i due studi principali APEX e FACT, e lo studio addizionale CONFIRMS descritti di seguito) che sono stati condotti su 4.101 pazienti affetti da iperuricemia e gotta. In ciascuno degli studi registrativi di fase 3, ADENURIC ha dimostrato una capacità maggiore rispetto all'allopurinolo nel ridurre e mantenere i livelli dell'acido urico sierico. L'endpoint primario di efficacia negli studi APEX e FACT era la percentuale di pazienti nei quali i livelli di acido urico sierico negli ultimi 3 mesi risultava < 6,0 mg/dL (357 µmol/L). Nella fase addizionale dello studio CONFIRMS di fase 3, per il quale i risultati sono stati resi disponibili dopo che l'autorizzazione all'immissione in commercio di ADENURIC è stata rilasciata la prima volta, l'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti in cui il livello sierico di urato era <6,0 mg/dL alla visita finale. In questi studi non è stato incluso alcun paziente che aveva subito un trapianto d'organo (vedere paragrafo 4.2).

Studio APEX: L' APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat -Studio sull'efficacia di febuxostat controllato verso allopurinolo e placebo) era uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 28 settimane. Sono stati randomizzati 1072 pazienti che hanno ricevuto: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg una volta al giorno (n=267), ADENURIC 120 mg una volta al giorno (n=269), ADENURIC 240 mg una volta al giorno (n=134) o allopurinolo (alla dose di 300 mg una volta al giorno [n=258] per i pazienti con creatinina sierica basale ≤1,5 mg/dL oppure alla dose di 100 mg una volta al giorno [n=10] per i pazienti con una creatinina sierica basale >1,5 mg/dL e ≤2,0 mg/dL). Per la valutazione della sicurezza è stato utilizzato la dose di 240 mg di febuxostat (pari al doppio della dose massima raccomandata).

Lo studio APEX ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa dei gruppi trattati sia con ADENURIC 80 mg una volta al giorno sia con ADENURIC 120 mg una volta al giorno nell'abbassare l'acido urico sierico a livelli inferiori a 6 mg/dL (357 µmol/L) rispetto ai gruppi trattati con le dosi convenzionali di allopurinolo di 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) (vedere Tabella 2 e Figura 1).

Studio FACT: FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial - Studio su febuxostat controllato verso allopurinolo) era uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 52 settimane. Sono stati randomizzati 760 pazienti che hanno ricevuto: ADENURIC 80 mg una volta al giorno (n=256), ADENURIC 120 mg una volta al giorno (n=251), o allopurinolo 300 mg una volta al giorno (n=253).

Lo studio FACT ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa dei gruppi trattati sia con ADENURIC 80 mg sia con ADENURIC 120 mg una volta al giorno nell'abbassare e mantenere l'acido urico sierico a livelli inferiori a 6 mg/dL (357 µmol/L) rispetto al gruppo trattato con la dose convenzionale di allopurinolo di 300 mg.

La tabella 2 riassume i risultati dell'endpoint primario d'efficacia:

Tabella 2
Percentuale di pazienti con livelli di acido urico sierico <6,0 mg/dL (357 µmol/L)
Ultime tre visite mensili

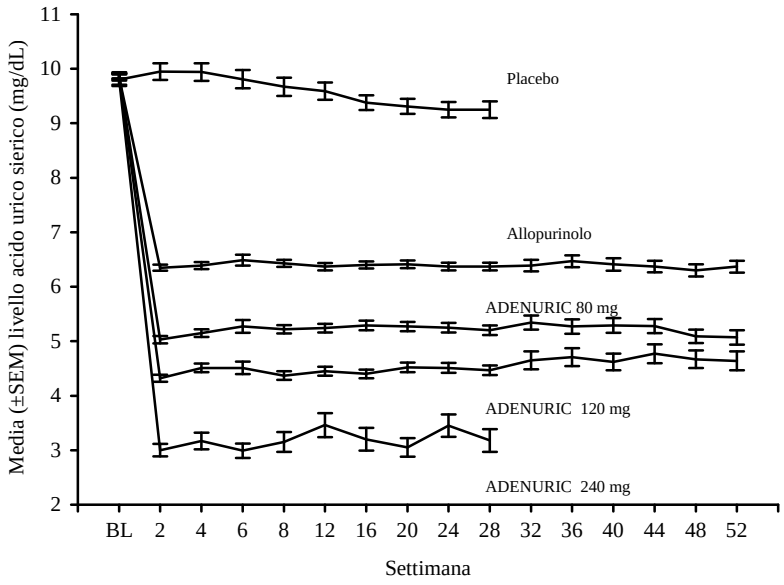
Studio	ADENURIC 80 mg una volta al dì	ADENURIC 120 mg una volta al dì	Allopurinolo 300/ 100 mg una volta al dì[1]

APEX (28 settimane)	48%[*] (n=262)	65%[*, #] (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 settimane)	53%[*] (n=255)	62%[*] (n=250)	21% (n=251)
Risultati (Somma)	51%[*] (n=517)	63%[*, #] (n=519)	22% (n=519)

[1] i risultati ottenuti da soggetti trattati con 100 mg una volta al dì (n=10: pazienti con creatinina sierica >1,5 e ≤2,0 mg/dL) o con 300 mg una volta al dì (n=509) sono stati raccolti insieme per le analisi.
* $p < 0,001$ vs allopurinolo, [#] $p < 0,001$ vs 80 mg

La capacità di ADENURIC di abbassare i livelli dell'acido urico sierico è stata rapida e persistente. La riduzione del livello dell'acido urico sierico a valori <6,0 mg/dL (357 µmol/L) è stata riscontrata già alla seconda visita settimanale e tale effetto è stato mantenuto per tutta la durata del trattamento. I livelli medi dell'acido urico sierico nel tempo per ciascun gruppo di trattamento dei due studi principali di fase III sono riportati in Figura 1.

Figura 1 Livelli medi dell'acido urico sierico negli studi combinati principali di fase III



BL=basale SEM=errore standard sulla media

Nota: 509 pazienti hanno ricevuto allopurinolo 300 mg una volta al dì; 10 pazienti con creatinina sierica >1,5 e ≤2,0 mg/dL sono stati trattati con 100 mg una volta al dì. (10 pazienti su 268 dello studio APEX).
Per valutare la sicurezza di febuxostat è stata utilizzata una dose di febuxostat di 240 mg, pari ad una dose doppia di quella massima raccomandata.

Studio CONFIRMS: lo studio CONFIRMS era uno studio di fase 3, randomizzato, controllato, di 26 settimane per valutare la sicurezza e l'efficacia di febuxostat 40 mg e 80 mg, in confronto ad allopurinolo 300 mg o 200 mg, in pazienti con gotta e iperuricemia. Sono stati randomizzati 2.269 pazienti: ADENURIC 40 mg una volta al dì (n = 757), ADENURIC 80 mg una volta al dì (n = 756) o allopurinolo 300/200 mg una volta al dì (n = 756). Almeno il 65% dei pazienti aveva lieve-moderata compromissione renale (con clearance della creatinina di 30-89 mL/min). La profilassi contro gli attacchi di gotta era obbligatoria oltre il periodo di 26 settimane.
La proporzione di pazienti con livelli sierici di urato di <6,0 mg/dL (357 µmol/L) alla visita finale, è stata del 45% per 40 mg di febuxostat, 67% per 80 mg di febuxostat e del 42% per allopurinolo 300/200 mg, rispettivamente.

Endpoint primario nel sottogruppo di pazienti con compromissione renale

Lo studio APEX ha valutato l'efficacia del medicinale in 40 pazienti con compromissione renale (creatinina sierica al basale >1,5 mg/dL e ≤2,0 mg/dL). Per i pazienti con alterazione della funzionalità renale che erano stati randomizzati a ricevere allopurinolo, la dose di quest'ultimo è stata limitata a 100 mg una volta al dì. ADENURIC ha raggiunto l'endpoint primario d'efficacia rispettivamente nel 44% (80 mg una volta al dì), 45% (120 mg una volta al dì), e 60% (240 mg una volta al dì) dei pazienti rispetto allo 0% riscontrato nei gruppi trattati con allopurinolo 100 mg una volta al dì e placebo.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella percentuale di riduzione delle concentrazioni di acido urico sierico nei soggetti sani indipendentemente dallo stato della loro funzionalità renale (58% nel gruppo con funzionalità renale normale e 55% nel gruppo con compromissione renale severa).

Un'analisi in pazienti con gotta e compromissione renale è stata definita prospetticamente nello studio CONFIRMS, e ha dimostrato che febuxostat era significativamente più efficace nel ridurre i livelli sierici di urato di <6 mg/dL rispetto al allopurinolo 300 mg/200 mg in pazienti che avevano gotta con compromissione renale lieve o moderata (65% dei pazienti studiati).

Endpoint primario nel sottogruppo di pazienti con un livello di acido urico sierico ≥10 mg/dL
Circa il 40% dei pazienti (APEX e FACT considerati nell'insieme) presentava un valore di acido urico sierico al basale ≥10 mg/dL. In questo sottogruppo ADENURIC ha raggiunto l'endpoint primario d'efficacia (livello di acido urico < 6.0 mg/dL alle ultime 3 visite) nel 41% (80 mg una volta al dì), nel 48% (120 mg una volta al dì), e nel 66% (240 mg una volta al dì) dei pazienti rispetto al 9% osservato nel gruppo trattato con allopurinolo 300 mg/100 mg una volta al dì ed allo 0% riscontrato nel gruppo trattato con placebo.

Nello studio CONFIRMS, la proporzione di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario di efficacia (livello di acido urico <6,0 mg/dL alla visita finale) per i pazienti con un livello sierico basale di urato ≥ 10 mg/dL è stata del 27% (66/249) nei pazienti trattati con febuxostat 40 mg una volta al dì, del 49% (125/254) nei pazienti trattati con febuxostat 80 mg una volta al dì e del 31% (72/230) nei pazienti trattati con allopurinolo 300 mg/200 mg una volta al dì.

Risultati clinici: percentuale dei pazienti che hanno richiesto trattamento per un attacco di gotta
Studio APEX: Durante le 8 settimane del periodo di profilassi, una percentuale maggiore (36%) di pazienti trattati con febuxostat 120 mg necessitava di un trattamento per un attacco di gotta rispetto a febuxostat 80 mg (28%), l'allopurinolo 300 mg (23%) e placebo (20%). Gli attacchi aumentavano in seguito al periodo di profilassi e diminuivano gradualmente nel tempo. Tra il 46% e il 55% dei soggetti hanno ricevuto un trattamento per attacchi acuti di gotta dalla settimana 8 e la settimana 28. Gli attacchi di gotta durante le ultime 4 settimane dello studio (settimane 24-28) sono stati osservati nel 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinolo 300 mg) e 20% (placebo) dei pazienti.

Studio FACT: Durante le 8 settimane del periodo di profilassi, una percentuale maggiore (36%) di pazienti trattati con febuxostat 120 mg necessitava di un trattamento per la riacutizzazione della gotta rispetto a entrambi i trattamenti con febuxostat 80 mg (22%) e allopurinolo 300 mg (21%).
Dopo il periodo di profilassi di 8 settimane, l'incidenza degli attacchi acuti aumentava e diminuiva gradualmente nel corso del tempo (il 64% e il 70% dei soggetti hanno ricevuto un trattamento per attacchi acuti di gotta dalla settimana 8 alla settimana 52). Gli attacchi di gotta durante le ultime 4 settimane dello studio (settimane 49-52) sono stati osservati nel 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) e 11% (allopurinolo 300 mg) dei pazienti.

La percentuale dei pazienti che ha richiesto un trattamento per una riacutizzazione della gotta (Studi APEX e FACT) è risultata numericamente inferiore nei gruppi che avevano ottenuto un livello medio dell'urato sierico post-basale <6,0 mg/dL, <5,0 mg/dL, o <4,0 mg/dL rispetto al gruppo che aveva ottenuto un livello medio dell'urato sierico post-basale ≥6,0 mg/dL durante le ultime 32 settimane del periodo di trattamento (intervalli dalla settimana 20-24 alla 49-52).

Durante lo studio CONFIRMS, le percentuali di pazienti che hanno richiesto il trattamento per attacchi acuti di gotta (dal 1° giorno fino al 6° Mese) sono stati il 31% e 25% per i gruppi trattati con febuxostat 80 mg e allopurinolo, rispettivamente. Non è stata osservata alcuna differenza nella percentuale di pazienti che necessitano di trattamento per attacchi acuti di gotta tra i gruppi trattati con febuxostat 80 mg e 40 mg.

Estensione in aperto degli studi a lungo termine
Studio EXCEL (C02-021): EXCEL era uno studio di tre anni di fase 3, in aperto, multicentrico, randomizzato, controllato con allopurinolo, studio di estensione di sicurezza per i pazienti che avevano completato gli studi principali di fase 3 (APEX o FACT). Un totale di 1.086 pazienti sono stati arruolati: ADENURIC 80 mg una volta al dì (n = 649), ADENURIC 120 mg una volta al dì (n = 292) e allopurinolo 300/100 mg una volta al dì (n = 145). Circa il 69% dei pazienti non ha richiesto alcuna modifica di trattamento per ottenere una risposta finale stabile. I pazienti che avevano per tre volte consecutive livelli di uricemia > 6,0 mg/dL sono stati ritirati.
I livelli sierici di urato sono stati mantenuti nel tempo (ad esempio 91% e 93% dei pazienti in trattamento iniziale con febuxostat 80 mg e 120 mg, rispettivamente, avevano l'uricemia <6 mg/dL al mese 36).

Dati relativi a tre anni hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza delle riacutizzazioni della gotta con meno del 4% dei pazienti che ha richiesto trattamento per una riacutizzazione (ovvero oltre il 96% dei pazienti non ha richiesto trattamento per una riacutizzazione) dopo 16-24 mesi e 30-36 mesi.

Il 46% e 38% dei pazienti in trattamento finale stabile con febuxostat 80 mg o 120 mg una volta al dì, rispettivamente, hanno avuto una completa risoluzione del tofo primario palpabile dal valore basale alla visita finale.

Studio FOCUS (TMX-01-005): FOCUS era uno studio di 5 anni di fase 2, in aperto, multicentrico, studio di estensione di sicurezza per i pazienti che avevano completato le 4 settimane di dosaggio di febuxostat nello studio in doppio cieco TMX-00-004. 116 pazienti sono stati arruolati ed hanno ricevuto inizialmente febuxostat 80 mg una volta al dì. Il 62% dei pazienti non ha richiesto alcun adeguamento della dose per mantenere l'uricemia <6 mg/dL ed il 38% dei pazienti ha richiesto un adeguamento della dose per ottenere una dose finale stabile.

La proporzione di pazienti con livelli sierici di urato <6,0 mg/dL (357 μmol/L) alla visita finale è stata superiore all'80% (81-100%) per ciascuna dose di febuxostat.

Durante gli studi clinici di fase 3, nei pazienti trattati con febuxostat sono state osservate delle lievi alterazioni nei valori dei test di funzionalità epatica (5,0%). Tali valori erano simili a quelli riportati per l'allopurinolo (4,2%) (vedere paragrafo 4.4). Negli studi di estensione in aperto a lungo termine sono stati osservati aumentati valori del TSH (>5,5 μUI/mL) in pazienti trattati per lungo tempo con febuxostat (5,5%) ed in pazienti trattati con allopurinolo (5,8%) (vedere paragrafo 4.4).

Studi Post Marketing a lungo termine
Lo studio CARES era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità che ha confrontato gli esiti cardiovascolari (CV) di febuxostat verso allopurinolo in pazienti con gotta e una storia di patologie cardiovascolari maggiori, incluso infarto miocardico (IM), ospedalizzazione per angina instabile, procedure di rivascolarizzazione coronarica o cerebrale, ictus, attacco ischemico transitorio ospedalizzato, vasculopatia periferica, o diabete mellito con evidenza di malattia micro vascolare o macrovascolare. Per ottenere una concentrazione sierica di acido urico (sUA) inferiore a 6 mg/dL, il dosaggio di febuxostat è stato titolato da 40 mg fino a 80 mg (indipendentemente dalla funzionalità renale) e il dosaggio di allopurinolo è stato titolato con incrementi di 100 mg, da 300 a 600 mg in pazienti con funzionalità renale normale e compromissione renale lieve e da 200 a 400 mg in pazienti con compromissione renale moderata.
L'endpoint primario nello studio CARES era il tempo intercorso fino alla prima insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori, un endpoint composito di infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale, morte cardiovascolare e angina instabile trattata con rivascolarizzazione coronarica urgente.

Gli endpoints (primari e secondari) sono stati analizzati secondo l'analisi intention to treat (ITT) comprensiva di tutti i soggetti che erano stati randomizzati e che avevano ricevuto in doppio cieco almeno una dose del farmaco in studio.
Complessivamente il 56.6% dei pazienti ha interrotto prematuramente il trattamento in studio e il 45% dei pazienti non ha completato tutte le visite dello studio.
In totale, 6,190 pazienti sono stati seguiti per una mediana di 32 mesi e la durata mediana di esposizione è stata 728 giorni per i pazienti nel gruppo di trattamento con febuxostat (n 3098) e 719 giorni nel gruppo di trattamento con allopurinolo (n 3092).
L'endpoint primario, tempo di prima insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori, è stato riscontrato con frequenza simile nel gruppo di trattamento con febuxostat ed in quello con allupurinolo (10.8% vs. 10.4% dei pazienti, rispettivamente; hazard ratio [HR] 1.03; intervallo di confidenza [CI] al 95% ripetuto bilaterale 0.89-1.21).
Nell'analisi dei singoli componenti dei MACE, l'incidenza di morte cardiovascolare (CV) era più alta con febuxostat rispetto ad allopurinolo (4.3% vs. 3.2% dei pazienti; HR 1.34; 95% CI 1.03-1.73).
L'incidenza degli altri MACE è risultata simile nel gruppo in trattamento con febuxostat ed in quello in trattamento con allopurinolo, ovvero infarto miocardico non-fatale (3.6% vs. 3.8% dei pazienti; HR 0.93; 95% CI 0.72-1.21), ictus non-fatale (2.3% vs. 2.3% dei pazienti; HR 1.01; 95% CI 0.73-1.41) e rivascolarizzazione urgente dovuta ad angina instabile (1.6% vs. 1.8% dei pazienti; HR 0.86; 95% CI 0.59-1.26). Anche l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata maggiore con febuxostat rispetto ad allopurinolo (7.8% vs. 6.4% dei pazienti; HR 1.22; 95% CI 1.01-1.47), principalmente dovuta alla maggiore incidenza di mortalità cardiovascolare in tale gruppo (vedere paragrafo 4.4).
L'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, ricoveri ospedalieri per le aritmie non associata all'ischemia, eventi trombo embolici venosi e ospedalizzazione per gli attacchi ischemici transitori sono risultate paragonabili con febuxostat e allopurinolo.

Lo studio FAST era uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione dell'endpoint in cieco, che ha confrontato il profilo di sicurezza cardiovascolare (CV) di febuxostat verso allopurinolo in pazienti con iperuricemia cronica (in condizioni in cui era già avvenuto il deposito di urati) e fattori di rischio cardiovascolare (ovvero pazienti di età pari o superiore a 60 anni e con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare). I pazienti idonei hanno ricevuto un trattamento con allopurinolo prima della randomizzazione, e sono stati necessari aggiustamenti della dose, in base al giudizio clinico, alle raccomandazioni EULAR e alla posologia approvata. Al termine della fase iniziale di allopurinolo, i pazienti con un livello di sUA <0,36 mmol/L (<6 mg/dL) o che ricevevano la dose massima tollerata o la dose massima autorizzata di allopurinolo sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere il trattamento con febuxostat o con allopurinolo.
L'endpoint primario dello studio FAST era il tempo di prima insorgenza di qualsiasi evento incluso nell'endpoint composito dell'Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), che includeva: i) l'ospedalizzazione per infarto miocardico non fatale/sindrome coronarica acuta biomarker positivo (SCA); ii) ictus non fatale; iii) morte per evento CV. L'analisi primaria si è basata sull'approccio on-treatment (OT).
Complessivamente, sono stati randomizzati 6.128 pazienti, 3.063 con febuxostat e 3.065 con allopurinolo.
Nell'analisi primaria OT, febuxostat era non inferiore ad allopurinolo nell'incidenza dell'endpoint primario, che si è verificato in 172 pazienti (1,72/100 anni paziente) su febuxostat rispetto a 241 pazienti (2,05/100 anni paziente) su allopurinolo, con un HR aggiustato 0,85 (IC 95%: 0,70, 1,03), p<0,001. L'analisi OT per l'endpoint primario nel sottogruppo di pazienti con una storia di infarto miocardico, ictus o SCA non ha mostrato differenze significative tra i gruppi di trattamento: 65 (9,5%) pazienti con eventi nel gruppo febuxostat e 83 (11,8%) pazienti con eventi nel gruppo allopurinolo; HR aggiustato 1,02 (IC 95%: 0,74-1,42); p=0.202.
Il trattamento con febuxostat non è stato associato ad un aumento dei decessi CV o di decessi per tutte le cause, in generale o nel sottogruppo di pazienti con una storia basale di infarto miocardico, ictus o SCA. Complessivamente, ci sono stati meno decessi nel gruppo febuxostat (62 decessi per CV e 108 decessi per tutte le cause), rispetto al gruppo allopurinolo (82 decessi per CV e 174 decessi per tutte le cause).
C'è stata una maggiore riduzione dei livelli di acido urico durante il trattamento con febuxostat rispetto al trattamento con allopurinolo.

Sindrome da Lisi Tumorale
L'efficacia e la sicurezza di ADENURIC nella prevenzione e nel trattamento della Sindrome da Lisi Tumorale sono state analizzate nello studio FLORENCE (FLO-01). ADENURIC ha mostrato un'attività ipouricemizzante superiore e più rapida rispetto all'allopurinolo.
FLORENCE è uno studio registrativo randomizzato (1:1), in doppio cieco, di fase 3, che ha confrontato la somministrazione di ADENURIC 120 mg una volta al giorno con allopurinolo da 200 a 600 mg al giorno (vale a dire una dose giornaliera di allopurinolo [± standard deviation]: 349.7 ± 112.90 mg) in termini di controllo del livello sierico di acido urico. I pazienti idonei dovevano essere candidati per il trattamento con allopurinolo o non avere accesso alla rasburicasi.
Gli endpoint primari erano l'area sotto la curva dei livelli sierici dell'acido urico (AUC sUA1-8) e la variazione del livello di creatinina sierica (sC) dal livello basale al giorno 8.
Sono stati inclusi complessivamente 346 pazienti con neoplasie ematologiche maligne sottoposti a chemioterapia con rischio di Sindrome da Lisi Tumorale da intermedio ad alto.
La AUC media sUA_{1-8} (mgxh/dl) è stata significativamente più bassa con ADENURIC (514,0 ± 225,71 vs 708,0 ±234,42; differenza secondo il metodo dei minimi quadrati: -196,794 [intervallo di confidenza del 95%: -238,600; -154,988]; $p < 0,0001$).
Il livello sierico medio di acido urico è stato inoltre significativamente più basso con ADENURIC fin dalle prime ventiquattr'ore di trattamento e in qualsiasi controllo successivo.
Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella variazione media della creatinina sierica (%) tra ADENURIC e allopurinolo (rispettivamente -0,83±26,98 vs -4,92 ±16,70); differenza secondo il metodo dei minimi quadrati: 4,0970 [intervallo di confidenza del 95%: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903).
Per quanto riguarda gli endpoint secondari, non è stata rilevata alcuna differenza significativa in termini di incidenza di TLS da laboratorio (rispettivamente 8,1% nel gruppo ADENURIC e 9,2% nel gruppo allopurinolo; rischio relativo: 0,875 [intervallo di confidenza del 95%: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) né di TLS clinica (rispettivamente 1,7% nel gruppo trattato con ADENURIC e 1,2% nel gruppo trattato con allopurinolo; rischio relativo: 0,994 [intervallo di confidenza del 95%: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000).

L'incidenza complessiva dei segni e sintomi insorti dopo l'inizio del trattamento e quella delle reazioni avverse al farmaco è stata del 67,6% vs 64,7% e del 6,4% vs 6,4% rispettivamente con ADENURIC e allopurinolo. Nello studio FLORENCE ADENURIC ha mostrato un controllo del livello sierico di acido urico superiore a quello dell'allopurinolo in pazienti candidati a quest'ultimo farmaco.

Non sono attualmente disponibili dati comparativi tra ADENURIC e rasburicasi.
La sicurezza e l'efficacia di febuxostat non sono state valutate in pazienti con TLS acuta severa, ad esempio in pazienti in cui altre terapie ipouricemizzanti si sono dimostrate inefficaci.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani, la C_{max} (concentrazione plasmatica massima) e l'AUC (area sotto la curva) di febuxostat sono aumentate proporzionalmente alla dose dopo la somministrazione di dose singola e dosi ripetute da 10 mg a 120 mg. Per le dosi di febuxostat comprese tra 120 mg e 300 mg, si osserva un aumento dell'AUC maggiore rispetto a quello proporzionale alla dose. Non è evidente alcun apprezzabile accumulo dopo la somministrazione di dosi da 10 mg a 240 mg ogni 24 ore. Febuxostat possiede un'emivita di eliminazione terminale apparente ($t_{1/2}$) di circa 5-8 ore.

Sono state condotte analisi di farmacocinetica/farmacodinamica di popolazione su 211 pazienti con iperuricemia e gotta, i quali erano stati trattati con ADENURIC alla dose di 40-240 mg una volta al dì. In generale, i parametri farmacocinetici di febuxostat, stimati mediante queste analisi, sono coerenti con quelli osservati nei soggetti sani, ad indicazione che i soggetti sani sono rappresentativi ai fini di una valutazione farmacocinetica/farmacodinamica nella popolazione di pazienti affetti da gotta.

Assorbimento
Febuxostat è assorbito in modo rapido (t_{max} pari a 1,0-1,5 h) e quasi completo (almeno 84%). Dopo la somministrazione di una dose orale singola o di dosi orali multiple da 80 e 120 mg una volta al giorno, la C_{max} risulta di circa 2,8-3,2 µg/mL, e di 5,0-5,3 µg/mL, rispettivamente. La biodisponibilità assoluta della formulazione di febuxostat in compresse non è stata studiata.

Dopo la somministrazione di dosi multiple orali da 80 mg una volta al giorno o di una dose singola da 120 mg insieme ad un pasto ad elevato contenuto lipidico, è stata osservata una riduzione nella C_{max} rispettivamente del 49% e del 38% e una diminuzione nell'AUC rispettivamente del 18% e del 16%. Tuttavia, non è stata osservata alcuna variazione clinicamente significativa nella percentuale di riduzione della concentrazione sierica dell'acido urico laddove questa è stata valutata (dosi ripetute da 80 mg). Pertanto, ADENURIC può essere assunto indifferentemente sia vicino sia lontano dai pasti.

Distribuzione
Il volume di distribuzione apparente allo *steady state* (V_{ss}/F) di febuxostat varia tra 29 e 75 l dopo somministrazione di dosi orali da 10-300 mg. Il legame con le proteine plasmatiche da parte di febuxostat è di circa il 99,2%, (principalmente albumina), e rimane costante nell'arco delle concentrazioni ottenute con le dosi da 80 a 120 mg. Il legame con le proteine plasmatiche dei metaboliti attivi è compreso tra l'82% ed il 91% circa.

Biotrasformazione
Febuxostat è ampiamente metabolizzato per coniugazione attraverso il sistema enzimatico dell'uridin difosfato glucuronosiltransferasi (UDPGT) e per ossidazione attraverso il sistema del citocromo P450 (CYP). Sono stati identificati quattro metaboliti idrossilici farmacologicamente attivi, tre dei quali si possono osservare nel plasma umano. Studi i*n vitro* con microsomi epatici umani hanno mostrato che questi metaboliti ossidativi erano formati principalmente da CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 o CYP2C9 e febuxostat glucuronide principalmente da UGT 1A1, 1A8, e 1A9.

Eliminazione
Febuxostat è eliminato sia per via epatica sia per via renale. Dopo somministrazione orale di una dose di 80 mg di febuxostat marcato con ^{14}C, circa il 49% della dose è stato recuperato nelle urine sotto forma di febuxostat immodificato (3%), di acilglucoronide del principio attivo (30%), di suoi metaboliti ossidativi noti insieme ai loro coniugati (13%), e di altri metaboliti non noti (3%). Oltre all'eliminazione attraverso le urine, circa il 45% della dose è stato recuperato nelle feci sotto forma di febuxostat immodificato (12%), di acilglucuronide del principio attivo (1%), di suoi metaboliti ossidativi noti insieme ai loro coniugati (25%), e di altri metaboliti non noti (7%).

Compromissione renale
Dopo la somministrazione di dosi ripetute di 80 mg di ADENURIC in pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato o severo, la C_{max} di febuxostat non è risultata diversa rispetto a quella di soggetti con funzionalità renale normale. L'AUC media complessiva di febuxostat è aumentata di circa 1,8 volte passando da 7,5 μg.h/mL nel gruppo con funzionalità renale normale a 13,2 μg.h/mL nel gruppo con insufficienza renale severa. La C_{max} e l'AUC dei metaboliti attivi sono aumentate fino a 2 e 4 volte, rispettivamente. Tuttavia, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti con compromissione renale di grado lieve o moderato.

Compromissione epatica
Dopo somministrazioni ripetute di 80 mg di ADENURIC in pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderata (Classe B di Child-Pugh), la C_{max} e l'AUC di febuxostat e dei suoi metaboliti non sono variate in misura significativa rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh).

Età
Non sono state osservate variazioni significative nell'AUC di febuxostat o dei suoi metaboliti dopo somministrazioni ripetute di dosi orali di ADENURIC in soggetti anziani rispetto ai soggetti sani più giovani.

Genere
Dopo somministrazione di dosi orali ripetute di ADENURIC, la C_{max} e AUC sono risultate più elevate rispettivamente del 24% e del 12% nelle femmine che nei maschi. Tuttavia la C_{max} e l'AUC corrette

per il peso sono risultate simili per i due sessi. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti che si sono manifestati nel corso di studi non-clinici sono stati osservati, generalmente, con esposizioni al medicinale in eccesso rispetto alla massima esposizione umana.

La modellizzazione farmacocinetica e la simulazione dei dati sui ratti suggeriscono che la dose clinica di mercaptopurina/azatioprina, quando somministrate in concomitanza con febuxostat, deve essere ridotta al 20% o meno della dose precedentemente prescritta per evitare possibili effetti ematologici (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Carcinogenesi, mutagenesi, compromissione della fertilità
Nei ratti maschi è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei tumori della vescica (papilloma a cellule transizionali e carcinoma) soltanto in presenza di calcoli di xantina nel gruppo trattato con la dose più elevata, corrispondente a dosi di circa 11 volte maggiori rispetto all'esposizione umana. Non è stato osservato un aumento significativo di nessuno degli altri tipi di tumore, né nei topi o ratti maschi, né nei topi o ratti femmina. Tali osservazioni sono considerate una conseguenza del metabolismo specie -specifico delle purine e della composizione delle urine e non è di alcuna rilevanza ai fini dell'uso clinico del medicinale.

Una batteria standard di test di genotossicità non ha rivelato alcun effetto genotossico rilevante di febuxostat.

Febuxostat a dosi orali fino a 48 mg/kg/die non ha manifestato alcun effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive dei ratti, sia maschi che femmine.

Non è emersa alcuna evidenza di compromissione della fertilità, di effetti teratogeni o di conseguenze dannose per il feto dovute all'azione di febuxostat. Nei ratti, a dosaggi elevati e con un'esposizione di circa 4,3 volte quella umana, è stata osservata una tossicità per la madre accompagnata ad una riduzione dell'indice di svezzamento e da un ritardo dello sviluppo della prole. Studi teratologici condotti su ratte e coniglie in stato di gravidanza con esposizione rispettivamente di circa 4,3 e 13 volte quella per la specie umana non hanno rivelato alcun effetto teratogeno di febuxostat.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosio sodico
Silice, colloidale idrato

Rivestimento della compressa
Opadry II, giallo, 85F42129 contenente:
Alcol polivinilico
Titanio biossido (E171)
Macrogol tipo 3350
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità.

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente (Aclar/PVC/Alluminio o PVC/PE/PVDC/Alluminio) contenente 14 compresse.

ADENURIC 120 mg è disponibile in confezioni da 14, 28, 42, 56, 84 e 98 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Aprile 2008
Data del rinnovo più recente: 20 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

o

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADENURIC 80 mg compresse rivestite con film
Febuxostat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg di febuxostat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Il medicinale contiene anche lattosio (come monoidrato).
Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA E DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lussemburgo

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/447/001 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/002 84 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/005 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/006 42 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/007 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/008 98 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/013 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/014 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/015 42 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/016 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/017 84 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/018 98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADENURIC 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI PVC/ACLAR/ ALLUMINIO O PVC/PE/PVDC/ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADENURIC 80 mg compresse

Febuxostat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International O. L. S. A.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADENURIC 120 mg compresse rivestite con film

Febuxostat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 120 mg di febuxostat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Il medicinale contiene anche lattosio (come monoidrato).
Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lussemburgo

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/447/003 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/004 84 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/009 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/010 42 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/011 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/012 98 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/019 14 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/020 28 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/021 42 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/022 56 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/023 84 compresse rivestite con film
EU/1/08/447/024 98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADENURIC 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI PVC/ACLAR/ ALLUMINIO O PVC/PE/PVDC/ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADENURIC 120 mg compresse

Febuxostat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International O. L. S. A.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ADENURIC 80 mg compresse rivestite con film
ADENURIC 120 mg compresse rivestite con film
Febuxostat

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ADENURIC e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ADENURIC
3. Come prendere ADENURIC
4. Possibili effetti indesiderati
5 Come conservare ADENURIC
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Che cos'è ADENURIC e a cosa serve

Le compresse di ADENURIC contengono il principio attivo febuxostat e sono usate per trattare la gotta, una malattia associata ad un eccesso di acido urico (urato) nell'organismo. In alcune persone, la quantità di acido urico che si accumula nel sangue può diventare troppo elevata per restare in soluzione. In questo caso, si possono formare dei cristalli di urato dentro e intorno alle articolazioni e ai reni. Questi cristalli possono provocare un dolore intenso ed improvviso, arrossamento, sensazione di calore e gonfiore a carico di un'articolazione (attacco di gotta). Se non trattati, si possono formare depositi più grandi, chiamati tofi, dentro e intorno alle articolazioni. I tofi possono danneggiare le articolazioni e le ossa.

ADENURIC agisce riducendo i livelli di acido urico. Il mantenimento di bassi livelli di acido urico mediante l'assunzione di ADENURIC una volta al giorno impedisce l'accumulo dei cristalli, e nel tempo fa diminuire i sintomi. Se si tengono bassi i livelli di acido urico per un tempo sufficientemente lungo, i tofi si possono anche riassorbire.

ADENURIC 120 mg compresse viene usato anche per il trattamento e la prevenzione di elevati livelli ematici di acido urico che possono comparire in caso di chemioterapia per tumori del sangue.
In corso di trattamento chemioterapico le cellule cancerose vengono distrutte ed i livelli di acido urico nel sangue aumentano, a meno che non si riesca a prevenire la formazione di tale acido.

ADENURIC è per gli adulti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere ADENURIC

Non prenda ADENURIC:

- Se è allergico a febuxostat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere ADENURIC:
- Se soffre o se ha sofferto di insufficienza cardiaca, problemi cardiaci o infarto
- Se ha o ha avuto malattie renali e/o gravi reazioni allergiche all'allopurinolo (un farmaco usato per il trattamento della gotta)
- Se ha o ha avuto malattie al fegato o anomalie dei test di funzionalità del fegato
- Se ha elevati livelli di acido urico a causa della sindrome di Lesch-Nyhan (una rara condizione ereditaria nella quale vi è troppo acido urico nel sangue)
- Se ha qualche problema alla tiroide.

Qualora dovessero verificarsi reazioni allergiche ad ADENURIC, interrompa il trattamento con il medicinale (vedere anche paragrafo 4).
Possibili sintomi di reazioni allergiche possono essere:
- eruzione cutanea comprese le forme gravi (ad esempio vescicole, noduli, eruzione pruriginosa, eruzione cutanea esfoliativa), prurito
- gonfiore degli arti o del viso
- difficoltà nella respirazione
- febbre con ingrossamento dei linfonodi
- ma anche gravi condizioni allergiche pericolose per la vita con arresto cardiaco e circolatorio.

Il medico potrebbe decidere di interrompere definitivamente il trattamento con Adenuric.

Con l'uso di ADENURIC sono state riportate rare eruzioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson) che hanno messo in pericolo di vita il paziente, che sono comparse sul tronco inizialmente come macchie rossastre o macchie circolari spesso con vescicole centrali. Possono anche includere ulcere nella bocca, nella gola, nel naso, nei genitali e congiuntivite (occhi rossi e gonfi). L'eruzione può progredire a vescicole diffuse o desquamazione della pelle.
Se con l'uso di febuxostat ha sviluppato la sindrome di Stevens-Johnson, il trattamento con ADENURIC non deve essere più ripreso. Se sviluppa un'eruzione cutanea o questi sintomi cutanei, consulti immediatamente il medico e lo informi che è in terapia con questo medicinale.

Se attualmente presenta un attacco di gotta (esordio improvviso di dolore intenso, dolorabilità, arrossamento, calore e tumefazione a carico di un'articolazione), attenda la fine dell'attacco di gotta prima di iniziare la terapia con ADENURIC.

In alcune persone, gli attacchi di gotta possono riacutizzarsi all'inizio di certe terapie utilizzate per controllare i livelli dell'acido urico. Non tutte le persone presentano riacutizzazioni, ma lei potrebbe manifestare una riacutizzazione anche assumendo ADENURIC, specialmente durante le prime settimane o mesi di terapia. E' importante che lei continui a prendere ADENURIC anche in presenza di una riacutizzazione, poiché ADENURIC continua ad agire per abbassare il livello del suo acido urico. Se continua a prendere ADENURIC tutti i giorni, con il passare del tempo, le riacutizzazioni si verificheranno meno frequentemente e saranno sempre meno dolorose.

Spesso il medico le prescriverà altri medicinali, se necessario, per aiutare a prevenire o a trattare i sintomi delle riacutizzazioni (quali il dolore e il gonfiore a carico di un'articolazione).

Nei pazienti con livelli di urati molto alti (ad esempio pazienti in chemioterapia), il trattamento con farmaci che abbassano i livelli di acido urico potrebbe causare l'accumulo di xantina nelle vie urinarie con possibile formazione di calcoli, anche se questo non è stato osservato in pazienti trattati con ADENURIC per Sindrome da Lisi Tumorale.

Il medico le può prescrivere degli esami del sangue per controllare che il suo fegato funzioni in maniera normale.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini al di sotto dei 18 anni perché la sicurezza e l'efficacia

non sono state stabilite.

Altri medicinali e ADENURIC

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto, o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

E' molto importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo un medicinale che contiene qualcuna delle seguenti sostanze, poiché queste possono interagire con ADENURIC ed il medico potrebbe volere prendere in considerazione le opportune misure:
- Mercaptopurina (usata per trattare il cancro)
- Azatioprina (usata per ridurre la risposta immunitaria)
- Teofillina (usata per trattare l'asma)

Gravidanza e allattamento

Non è noto se ADENURIC possa danneggiare il feto. ADENURIC non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Non è noto se ADENURIC passa nel latte materno. Non deve prendere ADENURIC se sta allattando al seno o se intende farlo.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Sia consapevole del fatto che potrebbe avvertire, capogiri, sonnolenza, visione offuscata intorpidimento o formicolio durante il trattamento ed in tale caso, in presenza di questi sintomi, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari.

ADENURIC contiene lattosio

Le compresse di ADENURIC contengono lattosio (un tipo di zucchero). Se sa di essere intollerante ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

ADENURIC contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come prendere ADENURIC

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

- La dose abituale è di una compressa al giorno. Il retro del blister riporta i giorni della settimana per aiutarla a controllare di aver assunto la dose ogni giorno.
- Le compresse devono essere prese per bocca. Si possono prendere vicino o lontano dai pasti.

Iperuricemia cronica con deposito di urato
ADENURIC è disponibile sotto forma di compressa da 80 mg o da 120 mg. Il medico le prescriverà il dosaggio più adatto.

Continui a prendere ADENURIC ogni giorno, anche in assenza di riacutizzazioni o di un attacco di gotta.

Prevenzione e trattamento di elevati livelli di acido urico in pazienti in trattamento chemioterapico

ADENURIC è disponibile in compresse da 120 mg.
Cominci a prendere ADENURIC due giorni prima la chemioterapia e continui a prenderlo secondo il consiglio del suo medico. Solitamente l'utilizzo ha breve durata.

La linea d'incisione sulla compressa da 80 mg serve per agevolare la rottura della compressa nel caso si abbiano difficoltà ad ingerirla intera.

Se prende più ADENURIC di quanto deve

In caso di sovradosaggio accidentale, si rivolga al medico per sapere cosa fare o contatti il più vicino pronto soccorso.

Se dimentica di prendere ADENURIC

Se dimentica di prendere una dose di ADENURIC, la prenda appena se ne rende conto, a meno che non sia già quasi il momento di prendere la dose successiva. In tale caso salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva nel momento previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con ADENURIC

Non interrompa il trattamento con ADENURIC senza il consenso del medico, anche se si sente meglio. Se interrompe il trattamento con ADENURIC, i suoi livelli di acido urico possono iniziare a salire ed i suoi sintomi possono peggiorare a causa della formazione di nuovi cristalli di urato dentro e intorno alle sue articolazioni ed ai suoi reni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompere il trattamento con il medicinale e contattare immediatamente il medico o andare al pronto soccorso più vicino se si presentano i seguenti effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), perché potrebbe seguire una grave reazione allergica:

- reazioni anafilattiche, ipersensibilità al farmaco (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e Precauzioni")
- eruzioni cutanee cutanei che possono mettere in pericolo la vita caratterizzati dalla formazione di vescicole e desquamazione della pelle e delle superfici interne della cavità del corpo, ad es. bocca e genitali, ulcere dolorose nella bocca e/o zone genitali, accompagnati da febbre, mal di gola e stanchezza (sindrome di Stevens-Johnson/ necrolisi epidermica tossica), o ingrossamento dei linfonodi, ingrossamento del fegato, epatite (fino ad insufficienza del fegato), aumento della conta dei globuli bianchi nel sangue (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici – DRESS) (vedere paragrafo 2).
- eruzione cutanea generalizzata

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:
- anomalie nei risultati dei test di funzionalità del fegato
- diarrea
- mal di testa
- eruzione cutanea (tra cui vari tipi di eruzioni cutanee, vedere sotto nei paragrafi "non comuni" e "rare")
- nausea
- aumento dei sintomi della gotta

- gonfiore localizzato dovuto a ritenzione di liquidi nei tessuti (edema)
- capogiri
- fiato corto
- prurito
- dolore a un arto, dolori muscolari o a carico delle articolazioni
- stanchezza

Altri effetti indesiderati che non sono menzionati sopra sono elencati di seguito.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) sono:
- diminuzione dell'appetito, alterazioni dei livelli della glicemia (diabete) un sintomo del quale può essere una sete eccessiva, aumento dei livelli del grassi nel sangue, aumento di peso
- perdita della libido (desiderio sessuale)
- difficoltà a dormire, sonnolenza
- intorpidimento, formicolio, ridotta o alterata sensazione tattile (ipoestesia, emiparesi o parestesia), alterazione del gusto, diminuito senso dell'olfatto (iposmia)
- anomalie nei tracciati di ECG, battito irregolare o rapido, percezione del battito cardiaco (palpitazioni)
- vampate di calore o arrossamento (ad esempio arrossamento del volto o del collo), aumento della pressione arteriosa, sanguinamento (emorragia, osservata solo in pazienti sottoposti a chemioterapia per patologie ematiche)
- tosse, dolore al petto, infiammazione del passaggio nasale e/o della gola (infezione del tratto respiratorio), bronchite, infezione delle basse vie respiratorie
- secchezza della bocca, dolore o fastidio addominale, eccesso di gas intestinale, dolore addominale superiore, bruciore gastrico/indigestione, stitichezza, defecazione più frequente, vomito, fastidio gastrico
- eruzione cutanea pruriginosao, orticaria, infiammazione della pelle, alterazione del colore della pelle, piccole macchie rosse o viola sulla pelle, piccole macchie piatte rosse sulla pelle, area rossa sulla pelle coperta di piccoli rigonfiamenti confluenti, eruzioni cutanee, aree di arrossamenti e macchie sulla pelle, aumento della sudorazione, sudorazione notturna, alopecia, arrossamento della pelle (eritema), psoriasi, eczema, altri disturbi della pelle
- crampi muscolari, debolezza muscolare, borsite o artrite (infiammazione delle articolazioni solitamente accompagnata da dolore, gonfiore e/o rigidità), mal di schiena, spasmi muscolari, rigidità muscolare e/o articolare
- sangue nelle urine, aumentata frequenza della minzione, anomalie nei risultati dei test sulle urine (aumentati livelli di proteine nelle urine) diminuzione della capacità dei reni di funzionare correttamente, infezioni del tratto urinario
- dolore toracico, fastidio toracico
- calcoli della cistifellea o del dotto biliare (colelitiasi)
- aumento dei livelli nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide (TSH)
- alterazioni nei valori dei test biochimici sul sangue o della conta dei globuli rossi o delle piastrine (alterazione dei risultati delle analisi del sangue)
- calcoli renali
- difficoltà a raggiungere l'erezione
- ridotta attività della ghiandola tiroidea
- visione offuscata, cambiamento nella visione
- ronzio nelle orecchie
- naso che cola
- ulcerazione buccale
- infiammazione del pancreas: sintomi comuni sono dolore addominale, nausea e vomito
- urgenza di urinare
- dolore
- malessere
- aumento dell'INR (indice della coagulabilità del sangue)
- contusioni

- gonfiore delle labbra

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000) sono:
- danno muscolare, una condizione che in rare occasioni può essere grave. Possono svilupparsi problemi muscolari e in particolare, se contemporaneamente non si sente bene o ha febbre alta, ciò potrebbe essere conseguenza di una rottura anomala delle cellule muscolari. Contatti immediatamente il suo medico se si manifesta dolore muscolare, indolenzimento o debolezza
- marcato gonfiore degli strati più profondi della pelle, specialmente intorno agli occhi, genitali, mani, piedi o della lingua, con possibile improvvisa difficoltà a respirare
- febbre alta associata a eruzione cutanea simil morbillo, ingrossamento dei linfonodi, ingrossamento del fegato, epatite (fino a insufficienza del fegato), aumento della conta dei globuli bianchi (leucocitosi, associata o meno ad eosinofilia)
- eruzione cutanea di vari tipi (ad esempio con macchie bianche, con vescicole, con vescicole contenenti pus, con desquamazione della pelle, eruzione cutanea tipo morbillo), eritema diffuso, necrosi e distacco bolloso dell'epidermide e delle membrane mucose, con conseguente esfoliazione e possibile sepsi (sindrome di Stevens-Johnson/ necrolisi epidermica tossica)
- nervosismo
- sete
- diminuzione del peso, aumento dell'appetito, perdita incontrollata dell'appetito (anoressia)
- livello delle cellule del sangue (globuli bianchi o globuli rossi o piastrine) anormalmente basso
- modifiche o diminuzione in quantità nelle urine a causa dell'infiammazione nei reni (nefrite tubulo-interstiziale)
- infiammazione del fegato (epatite)
- ingiallimento della pelle (ittero)
- infezione della vescica
- danno al fegato
- aumento del livello di creatina fosfochinasi nel sangue (un indicatore di danno muscolare)
- morte cardiaca improvvisa
- basso numero dei glubuli rossi (anemia)
- depressione
- disturbi del sonno
- perdita del gusto
- sensazione di bruciore
- vertigini
- insufficienza circolatoria
- infezione polmonare (polmonite)
- ulcere della bocca; infiammazione della bocca
- perforazione gastrointestinale
- sindrome della cuffia dei rotatori
- polimialgia reumatica
- sensazione di calore
- improvvisa perdita della vista a causa del blocco di un'arteria nell'occhio

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ADENURIC

- Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi il medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sulla pellicola del blister delle compresse dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ADENURIC

Il principio attivo è febuxostat.
Ogni compressa contiene 80 mg o 120 mg di febuxostat.

Gli eccipienti sono:
Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, stearato di magnesio, idrossipropilcellulosa, croscarmellosio sodico, silice colloidale idrato.
Rivestimento della compressa: Opadry II giallo, 85F42129 contenente: alcol polivinilico, titanio biossido (E171), macrogol tipo 3350, talco, ossido di ferro giallo (E172).

Aspetto di ADENURIC e contenuto della confezione

Le compresse ADENURIC rivestite con film sono di colore giallo pallido/giallo e a forma di capsula. Le compresse rivestite con film da 80 mg hanno impresso su un lato la scritta '80' ed una linea d'incisione sull'altro lato. Le compresse rivestite con film da 120 mg hanno impresso su un lato la scritta '120'.

ADENURIC 80 mg e 120 mg è confezionato in blister trasparente (Aclar/PVC/Alluminio o PVC/PE/PVDC/Alluminio) contenente 14 compresse.

ADENURIC 80 mg e 120 mg è disponibile in confezioni da 14, 28, 42, 56, 84 e 98 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lussemburgo

Produttore
Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale contatti il rappresentate locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

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
MENARINI 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 21 232 34 32

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

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

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

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

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

Sverige
Pharmaprim AB
Tel: ++468355933

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

Questo foglio illustrativo è stato revisionato l'ultima volta il

Altre fonti di informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu