

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADENURIC 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg febuksostaati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab 76,50 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Helekollased või kollased õhukese polümeerikattega kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on graveering "80" ja teisel küljel poolitusjoon.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise hüperurikeemia ravi seisundite korral, mil on toimunud uraadi ladestumine (sealhulgas varasem või olemasolev podagrasõlm ja/või podagra).

ADENURIC on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

ADENURICu soovitatav suukaudne annus on 80 mg üks kord päevas toidukordadest sõltumatult. Kui seerumi kusihappetase on 2–4 nädala möödumisel > 6 mg/dl (357 μ mol/l), võib kaaluda ADENURICu kasutamist 120 mg üks kord päevas.

Kuna ADENURIC toimib piisavalt kiiresti, võib 2 nädala möödumisel teha uue seerumi kusihappesisalduse analüüsi. Ravi eesmärk on viia seerumi kusihappetase alla 6 mg/dl (357 μ mol/l) ja hoida seda sellel tasemel.

Podagra ägenemise ennetamiseks on soovitatav jätkata ravi vähemalt 6 kuud (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Ravimi ohutust ning efektiivsust raskekujulise neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole täielikult hinnatud (vt lõik 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Febuksostaadi kasutamise efektiivsust ja ohutust raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh aste C) ei ole uuritud. Soovitatav annus kerge maksakahjustusega patsientidele on 80 mg. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi kohta on vähe andmeid.

Lapsed

Ravimi ohutust ja efektiivsust pole lastel alla 18 eluaasta uuritud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

ADENURIC võetakse suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes (vt ka lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame ja veresoonkonna häired

Patsientidel, kellel on olemasolev raske kardiovaskulaarne haigus (nt müokardiinfarkt, insult või ebastabiilne stenokardia), leiti ravimi arenduse käigus ja ühes registreerimisjärgses uuringus (CARES) febüksostaati saanud patsientidel allopurinooliga võrdluses suurem arv surmaga lõppenud südame-veresoonkonna sündmusi.

Samas näitas febüksostaat järgmises registreerimisjärgses uuringus (FAST) surmaga lõppenud ja surmaga mittelõppenud südame-veresoonkonna sündmuste osas mittehalemust võrreldes allopurinooliga.

Selle patsientide rühma ravimisel tuleb olla ettevaatlik ja selliseid patsiente tuleb regulaarselt jälgida. Täpsemad andmed febüksostaadi südame-veresoonkonna ohutuse kohta on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turustamisjärgselt on teatatud harva tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sealhulgas eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja ägedast anafülaktilisest reaktsioonist/shokist.

Enamjaolt esinesid need juhud esimese kuu jooksul, mil saadi ravi febüksostaadiga. Mõned, kuid mitte kõik nendest patsientidest teatasid neerukahjustusest ja/või eelnevast ülitundlikkusest allopurinoolile. Mõnel juhul olid rasked ülitundlikkuse reaktsioonid, sh ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid (DRESS sündroom), seotud palaviku, vere, neerude või maksa haaratusega. Patsiente tuleb teavitada allergiliste ülitundlikkuse reaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Ravi febüksostaadiga tuleb koheselt lõpetada, kui tekivad tõsised ülitundlikkuse reaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varasemat ravimi lõpetamist seostatakse parema prognoosiga.

Kui patsiendil on tekkinud allergiline reaktsioon, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge anafülaktiline reaktsioon/shokk, ei tohi febüksostaati sellele patsiendile enam kunagi anda.

Ägedad podagrahood (podagra ägenemine)

Esmakordset ravi febüksostaadiga võib alustada alles pärast ägeda podagrahoogu täielikku möödumist. Ravi algul võib esineda podagra ägenemist, kuna muutused seerumi kusi happetasemes mobiliseerivad kudedes ladestunud uraati (vt. lõik 4.8 ja 5.1). Ravi alustamisel febüksostaadiga on soovitatav kasutada vähemalt 6 kuu jooksul ägenemise ennetamiseks mittesteroidset põletikuvastast ravimit või kolhitsiini (vt. lõik 4.2).

Kui podagra ägeneb ravi ajal febüksostaadiga, ei tohi ravi katkestada. Patsiendil tuleb samal ajal podagra ägenemist individuaalselt ravida. Pidev ravi febüksostaadiga vähendab podagrahoogude sagedust ja intensiivsust.

Ksantiini ladestumine

Patsientidel, kellel on uraadi moodustumise määr tunduvalt tõusnud (nt pahaloomulise haiguse ja selle ravi korral, Leschi-Nyhani sündroomi korral), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis tõusta

harvadel juhtudel nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma. Kuna febüksostaadiga kogemused puuduvad, ei ole seda ravimit soovitatav neil haigusrühmadel kasutada.

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febüksostaati ei soovitata kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal merkaptopuriini/asatiopriiniga, kuna febüksostaat inhibeerib ksantiinoksüdaasi, mistõttu võib merkaptopuriini/asatiopriini plasmakontsentratsioon suureneja ja põhjustada rasket toksilisust.

Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning vastavalt ravivastuse hinnangule ja toksiliste toimete ilmnemisele merkaptopuriini/asatiopriini annust kohandada.

Siiratud elunditega patsiendid

Kuna siiratud elunditega patsientidel kasutamise kogemus puudub, ei soovitata febüksostaati neil patsientidel kasutada (vt lõik 5.1).

Teofülliin

80 mg febüksostaadi ja üksikannusena 400 mg teofülliooni samaaegne manustamine tervetele inimestele ei näidanud mingisuguseid farmakokineetilisi koostoimeid (vt lõik 4.5). Febüksostaati annuses 80 mg võib kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal teofülliiniga, ilma, et see suurendaks teofülliooni plasmataset. Febüksostaadi annuse 120 mg kohta andmed puuduvad.

Maksahäired

Kombineeritud 3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati febüksostaadiga ravitud patsientidel (5,0%) kergeid maksafunktsiooni häireid. Enne ravi alustamist febüksostaadiga ja edaspidi perioodiliselt, lähtudes kliinilisest otsusest, on soovitatav teha maksafunktsiooni analüüse (vt lõik 5.1).

Kilpnäärmehäired

Pikaajalistes avatud jätku-uuringutes pikaajalist ravi febüksostaadiga saavatel patsientidel (5,5%) täheldati TSH-väärtuste tõusu ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$). Febüksostaadi kasutamisel patsientidel, kellel on kilpnäärme funktsioonis muutusi, peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Laktoos

Febüksostaadi tabletid sisaldavad laktoosi.

Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

See ravim sisaldab ühe tableti kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febüksostaadi XO inhibeerimisele avalduva toimemehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febüksostaadi XO-i inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja müelotoksilisust.

Samaaegsel manustamisel febüksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Annuse kohandamine baseerub rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsioonianalüüsil ning seda kinnitasid ravim-ravim koostoime uuringu tulemused tervetel vabatahtlikel, kes said 100 mg ainult asatiopriini ja vähendatud annuses asatiopriini (25 mg) kombinatsioonis febüksostaadiga (40 või 120 mg).

Febuksostaadi ja muu tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud. Febuksostaadi ohutuse kohta muu tsütotoksilise ravi ajal andmed puuduvad.

Rosiglitason/CYP2C8

In vitro uuringud on näidanud, et febuksostaat on nõrk CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus tervetele inimestele manustati samaaegselt 120 mg febuksostaati üks kord päevas koos ühekordse 4 mg suukaudse rosiglitasoniga, puudus toime rosiglitasoni farmakokineetikale ja selle metaboliidile N-desmetüülrösiglitasonile, mis viitab sellele, et febuksostaat ei ole CYP2C8 inhibiitor *in vivo*. Seega, febuksostaadi ja rosiglitasoni või muu CYP2C8 substraadi samaaegne manustamine ei nõua tõenäoliselt nende ravimite annuse kohandamist.

Teofülliin

Febuksostaadiga on läbiviidud koostoime uuring tervetel inimestel, et hinnata, kas XO inhibeerimine võib põhjustada tsirkuleeriva teofülliinitaseme tõusu nagu on näidatud teiste XO inhibiitorite kasutamisel. Uuringu tulemused näitasid, et 80 mg febuksostaadi üks kord ööpäevas koosmanustamisel 400 mg teofülliiniga üksikannusega puudub toime teofülliinile farmakokineetikale või ohutusele. Seega üks kord päevas 80 mg febuksostaadi ja teofüllini samaaegne kasutamine ei vaja erilist ettevaatust. Andmed 120 mg febuksostaadi kohta puuduvad.

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febuksostaadi metabolism sõltub uridiini glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest. Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiidid, võivad teoreetiliselt mõjutada febuksostaadi eliminatsiooni. Tervetel uuringus osalejatel kaasnes febuksostaadi ja naprokseeni 250 mg kaks korda päevas samaaegse kasutamisega kokkupuute suurenemine febuksostaadiga (C_{max} 28%, AUC 41% ja $t_{1/2}$ 26%). Kliinilistes uuringutes ei seostatud naprokseeni ega teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite/Cox-2 inhibiitorite kasutamist kõrvalnähtude kliiniliselt olulise sagenemisega.

Febuksostaati võib manustada koos naprokseeniga, ilma et febuksostaadi või naprokseeni annust oleks vaja kohandada.

Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

Tugevad UGT-ensüümide indutseerijad võivad põhjustada febuksostaadi metabolismi suurenemist ja efektiivsuse vähenemist. Seepärast on soovitatav jälgida 1–2 nädala jooksul pärast ravi alustamist tugeva glükuronidatsiooni indutseeriva ainega seerumi kusi happetaset. Samas võib ravi katkestamine indutseeriva ainega suurendada febuksostaadi tasemeid vereplasmas.

Kolhitsiin/indometatsiin/hüdroklorotiasiid/varfariin

Febuksostaati võib manustada koos kolhitsiini või indometatsiiniga, ilma et febuksostaadi või samaaegselt manustatava toimeaine annust oleks vaja kohandada.

Febuksostaadi annust ei ole vaja kohandada ka selle samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga.

Febuksostaadi annust ei ole vaja kohandada ka selle samaaegsel kasutamisel varfariiniga. Febuksostaadi (80 mg või 120 mg kord ööpäevas) ja varfariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju varfariini farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel. Samuti ei mõjutanud samaaegne febuksostaadi kasutamine INR ja Faktor VII aktiivsust.

Desipramiin/CYP2D6-substraadid

Febuksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete uuringus osalejatega suurenes 120 mg ADENURICu üks kord päevas manustamise tulemusena desipramiini kui CYP2D6 substraadi kõveraallane pindala keskmiselt 22% võrra, mis näitab febuksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeervat toimet CYP2D6-ensüümile *in vivo*. Seega ei ole eelduste kohaselt vaja febuksostaadi manustamisel koos teiste CYP2D6 substraatidega nende ühendite annuseid kohandada.

Antatsiidid

On tõestatud, et magneesiumvesinikkloriidi ja alumiiniumhüdroksiidi sisaldava antatsiidi samaaegne kasutamine aeglustab febüksostaadi imendumist (ligikaudu 1 tunni võrra) ja põhjustab C_{max} vähenemist 32% võrra, kuid kõveraaluses pindalas olulist muutust ei täheldatud. Seepärast võib febüksostaati manustada antatsiidide kasutamisest sõltumatult.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Väga piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita febüksostaadi kahjulikku toimet rasedusele ja loote/vastsündinu tervisele. Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule või sünnitusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Febüksostaati ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas febüksostaat eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on see toimeaine eritunud rinnapiima ja kahjustanud imetavate poegade arengut. Ohtu imikule ei saa välistada. Imetamise ajal ei tohi febüksostaati kasutada.

Fertiilsus

Loomadel läbiviidud reproduktiooni uuringutes, annuses 48 mg/kg/ööpäevas, annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3). ADENURICu toime inimese viljakusele pole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Febüksostaadi kasutamisel on esinenud selliseid kõrvalnähte nagu unisus, pearinglus, paresteesia ja ähmaselt nägemine. Patsiendid peavad olema auto juhtimisel, masinate kasutamisel või ohtlikes tegevustes osalemisel ettevaatlikud, kuni võivad olla piisavalt kindlad, et ADENURIC nende sooritusvõimet ei kahjusta.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg kuni 300 mg), registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes (FAST-i uuring: 3001 uuritavat said vähemalt ühe 80 mg või 120 mg annuse) ja turuletulekujärgsetes uuringutes on podagra hood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, pearinglus, düspnoe, lööve, sügelus, liigesevalu, lihasevalu, valu jäsemetes, turse ja väsimus. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadile, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega ja harvadest südame äkksurma juhtudest.

Kõrvaltoimed on toodud alltoodud tabelis

Allpool on loetletud sagedad ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt esinenud ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harvad ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) kõrvalnähud, mida esines patsientidel, keda raviti febüksostaadiga

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed kombineeritud 3. faasi pikaajalistes jätku-uuringutes, registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes ja turuletulekujärgsed andmed

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Harv</u> Pantsütopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos*, aneemia*
Immuunsüsteemi häired	<u>Harv</u> Anafülaktiline reaktsioon*, ülitundlikkus ravimile*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Tõusnud kilpnääret stimuleeriva hormooni sisaldus veres, hüpötüreos [#]

Silma kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Ähmaselt nägemine <u>Harv</u> Reetina arteri oklusioon [#]
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Sage***</u> Podagrahood <u>Aeg-ajalt</u> Suhkurtõbi, hüperlipideemia, isu vähenemine, kehakaalu tõus <u>Harv</u> Kehakaalu vähenemine, isu suurenemine, anoreksia
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> Libiido vähenemine, unetus <u>Harv</u> Närvilisus, meeleolu langus [#] , unehäired [#]
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> Peavalu, pearinglus <u>Aeg-ajalt</u> Paresteesia, hemiparees, unisus, letargia [#] , maitsemuutus, hüpoesteesia, hüposmia <u>Harv</u> Ageusia [#] , põletustunne [#]
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Tinnitus <u>Harv</u> Vertigo [#]
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u> Atriaalne fibrillatsioon, südamepekslemine, häired EKGs, arütmia [#] <u>Harv</u> Südame äkksurm*
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Hüpertensioon, õhetus, kuumahood <u>Harv</u> Tsirkulatoorne kollaps [#]
Hingamisteede häired	<u>Sage</u> Düspnoe <u>Aeg-ajalt</u> Bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, alumiste hingamisteede infektsioonid [#] , köha, rinorröa [#] <u>Harv</u> Pneumoonia [#]
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> diarröa**, iiveldus <u>Aeg-ajalt:</u> Kõhuvalu, ülakõhuvalu [#] , pingetunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, sage roojamine, kõhupuhitus, ebamugavustunne seedetraktis, suuhaavandid, huulte turse [#] , pankreatiit <u>Harv</u> Seedetrakti mulgustus [#] , stomatiit [#]
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalded** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*, koletsüstiit [#]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u>

	Nahalööve (seal hulgas erinevat tüüpi lööve, millest on teatatud vähem sageli, vt all), sügelus <u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve, hüperhidroos, alopeetsia, ekseem[#], erüteem, öine higistamine[#], psoriaas, sügelev lööve[#] <u>Harv</u> Toksiline epidermaalnekroolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödeem*, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, ekfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve,
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage Liigesevalu, lihasevalu, valu jäsemes[#] <u>Aeg-ajalt</u> Artriit, lihaste ja luustiku valu, lihasnõrkus, lihasspasm, lihasjäikus, bursiit, liigese turse[#], seljavaalu[#], lihaste ja luustiku jäikus, liigesejäikus <u>Harv</u> Rabdomüolüüs*, rotaatormanseti sündroom[#], reumaatiline polümüalgia[#]
Neerude ja kuseteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Neerupuudulikkus, nefrolitiaas, hematuuria, pollakiuuria, proteiinuuria, tungiv vajadus urineerida, kuseteede infektsioon[#] <u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Aeg-ajalt</u> Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> Ödeem, väsimus <u>Aeg-ajalt</u> Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, valu[#], halb enesetunne[#] <u>Harv</u> Janu, kuumatunne[#]
Uuringud	<u>Aeg-ajalt</u> Vere amülaasitaseme tõus, trombotsüütide arvu kasv, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinitaseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere ureeataseme tõus, vere trigütseriididetaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumi sisalduse suurenemine, INR-i väärtuse suurenemine[#] <u>Harv</u> Vere glükoositaseme suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, punavererakkude vähenemine, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatinfosfokinaasi suurenemine*
Vigastused, mürgistused ja protseduuride tüsistused	<u>Aeg-ajalt</u> Põrutus[#]

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

** Ravist tingitud mitte-nakkuslikku diarröad ja kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides kombineeritud 3. faasi uuringutes esineb sagedamini patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kolhitsiini

*** vt lõik 5.1 podagrahoogude juhud erinevates 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuringutes.

[#] Kõrvaltoimed, millest teatati registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadile, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/shokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskesta haavanditega ning silma ärritusega.

Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadile võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupatsioon, generaliseerunud või eksfoliatiivne lööve, samuti naha haavandid, näo turse, palavik, hematoloogilised kõrvalekalded nagu trombotsütopeenia ja eosinofiilia ning ühe või mitme organi kaasatus (maks või neerud sh tubulaarne interstitsiaalne nefriit) (vt lõik 4.4).

Podagrahood tekkisid tavaliselt peatselt peale ravi alustamist ja esimeste ravikuude jooksul. Seejärgi podagrahoogude sagedus vastavalt aja möödumisele vähenes. Soovitav on podagrahoogude profülaktika (vt lõik 4.2 ja 4.4)

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendile anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: podagravastased ained, kusihaape produktsiooni pärssivad preparaadid, ATC-kood: M04AA03

Toimemehhanism

Kusihaape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksantiin → ksantiin → kusihaape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihaappetaseme alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febüksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febüksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Raviks kasutatavatel kontsentratsioonidel ei inhibeeri febüksostaat teisi puriinide või pürimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ADENURICu efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi pöördelise tähtsusega uuringus (kaks pöördelise tähtsusega uuringut APEX ja FACT ja lisaks allkirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga. Igas pöördelises 3. faasi uuringus alandas ja säilitas ADENURIC seerumi kusihaappetasemeid paremini kui allopurinool. APEX ja FACT uuringutes oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel olid seerumi kusihaappetasemed 3 viimasel kuul <6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast müügiloa väljastamist, oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel seerumi kusihaape tasemed olid viimasel visiidil <6,0 mg/dl. Siiratud elundiga patsiente neis uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

Uuring APEX: Allopurinooli ja platseeboga kontrollitud febüksostaadi uuring (APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n = 134), ADENURIC 80 mg üks kord päevas (n = 267), ADENURIC 120 mg üks kord päevas (n = 269), ADENURIC 240 mg üks kord päevas (n = 134) või allopurinool (300 mg üks kord päevas [n = 258] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli $\leq 1,5$ mg/dl, või 100 mg üks kord päevas [n = 10] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli $> 1,5$ mg/dl ja $\leq 2,0$ mg/dl). Ohutuse hindamiseks kasutati annust 240 mg febüksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

Uuring APEX näitas nii ADENURICut 80 mg üks kord päevas kui ka ADENURICut 120 mg üks kord päevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid allopurinooli annuseid 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) kasutanud ravirühmaga, seerumi kusihaappetaseme (sUA) vähendamisel alla 6 mg/dl (357 μ mol/l) (vt tabelit 2 ja joonist 1).

Uuring FACT: Allopurinooliga kontrollitud febüksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: ADENURIC 80 mg üks kord päevas (n = 256), ADENURIC 120 mg üks kord päevas (n = 251) või allopurinool 300 mg üks kord päevas (n = 253).

Uuring FACT näitas nii ADENURICut 80 mg üks kord päevas kui ka ADENURICut 120 mg üks kord päevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapärase allopurinooli annust 300 mg kasutanud ravirühmaga, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl (357 μ mol/l).

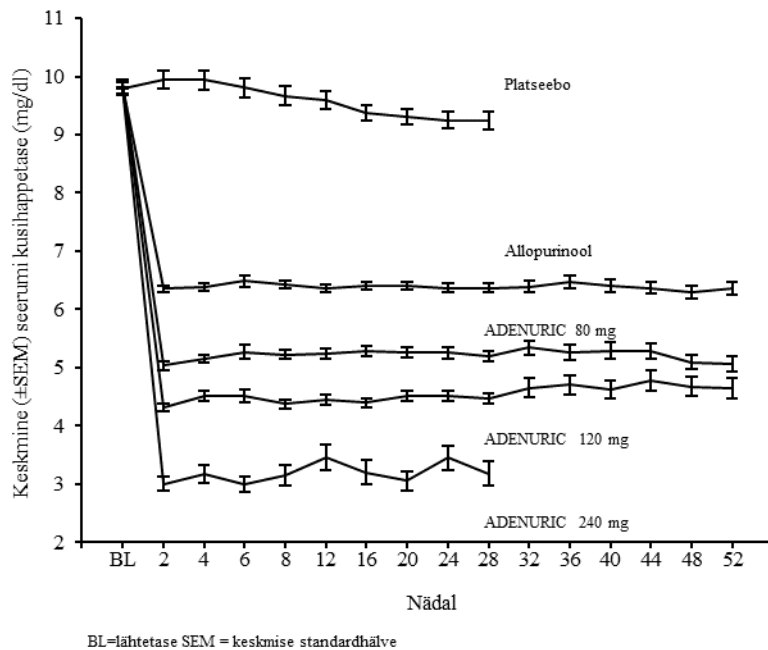
Kokkuvõtte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2:

Tabel 2
Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihaappetase oli $< 6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) kolmel viimasel igakuisel visiidil

Uuring	ADENURIC 80 mg üks kord päevas	ADENURIC 120 mg üks kord päevas	Allopurinool 300/ 100 mg üks kord päevas ¹
APEX (28 nädalat)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 nädalat)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Koond- tulemused	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)
¹ koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord päevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli $> 1,5$ ja $\leq 2,0$ mg/dl) või 300 mg üks kord päevas (n = 509). * p < 0,001 vs. allopurinool, # p < 0,001 vs. 80 mg			

ADENURIC alandas seerumi kusihaappetaset kiiresti ja püsivalt. 2. nädala visiidiks täheldati seerumi kusihaappetaseme alanemist tasemeni $< 6,0$ mg/dl (357 μ mol/l), mis püsis kogu ravi jooksul. Joonisel 1 on näidatud kahe pöördelise 3. faasi uuringu iga ravirühma keskmised seerumi kusihaappetasemed aja jooksul.

Joonis 1. Keskmised seerumi kusihaappetasemed kombineeritud pöördelistes 3. faasi uuringutes



Märkus: 509 patsienti kasutasid allopurinooli 300 mg üks kord päevas; 10 patsienti, kelle seerumi kreatiniinitase oli $>1,5$ ja $\leq 2,0$ mg/dl, kasutasid annust 100 mg üks kord päevas (uuringus APEX 10 patsienti 268-st).
Annust 240 mg febüksostaati kasutati febüksostaadi ohutuse hindamiseks soovituslikust annusest kaks korda kõrgema annusena.

Uuring CONFIRMS: uuring CONFIRMS on 3. faasi randomiseeritud, kontrollitud, 26-nädalat kestnud uuring, mille eesmärgiks oli hinnata 40 mg ja 80 mg febüksostaadi ohutust ja efektiivsust podagra ja hüperurikeemia patsientidel võrreldes 300 mg või 200 mg allopurinooliga. Randomiseeriti 2269 patsienti: ADENURIC 40 mg (üks kord päevas) ($n = 757$), ADENURIC 80 mg (üks kord päevas) ($n = 756$) või allopurinool 300/200 mg (üks kord päevas) ($n = 756$). Vähemalt 65%-l patsientidest oli kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30-89 ml/min). 26-nädala jooksul tehti kohustuslik profülaktika podagrahoogude vastu. Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappetase oli viimasel visiidil $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) oli 45% 40 mg febüksostaadi, 67% 80 mg febüksostaadi ja 42% allopurinooli 200/300 mg puhul.

Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja

Uuringus APEX hinnati ravimi efektiivsust 40 neerukahjustusega patsiendil (s.t ravi algul seerumi kreatiniinitase $>1,5$ mg/dl ja $\leq 2,0$ mg/dl). Neerukahjustusega uuringus osalejatel, kes randomiseeriti allopurinooli rühma, kasutati maksimaalse annusena 100 mg üks kord päevas. ADENURICuga saavutati esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja 44% (80 mg üks kord päevas), 45% (120 mg üks kord päevas) ja 60% (240 mg üks kord päevas) patsientidest, võrreldes 0%-ga allopurinooli 100 mg päevas ja platseebot kasutanud rühmadega.

Tervetel uuringus osalejatel seerumi kusihappekontsentratsiooni protsentuaalse alanemise kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud olenemata nende neerufunktsioonist (normaalse neerufunktsiooniga rühmas 58% ja raske neerude funktsioonihäirega rühmas 55%).

Neerukahjustusega podagra patsientide prospektiivne analüüs CONFIRMS uuringus näitas, et febüksostaat oli oluliselt efektiivsem seerumi kusihappe taseme langetamisel <6 mg/dl tasemele võrreldes allopurinooli 300 mg/200 mg puhul patsientidel, kel oli podagra koos kaasuva kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (65% uuritud patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja patsientide alarühmas, kellel sUA ≥ 10 mg/dl

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul sUA ≥ 10 mg/dl. ADENURICuga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja (sUA <6 mg/dl kolmel

viimasel visiidil) 41% (80 mg üks kord päevas), 48% (120 mg üks kord päevas) ja 66% (240 mg üks kord päevas) patsientidest, võrreldes 9%-ga allopurinooli 300 mg/100 mg üks kord päevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA <6 mg/dl viimasel visiidil) kelle kusihaape tase ravi alguses oli ≥ 10 mg/dl ja keda raviti febüksostaat 40 mg üks kord päevas oli 27% (66/249), febüksostaat 80 mg üks kord päevas oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord päevas oli 31% (72/230).

Kliinilised tulemused: podagrahoo ravi vajanud patsientide osakaal

APEX uuring: 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febüksostaadi ravigrupis (36%) ravi podagrahoo vastu, võrreldes febüksostaadi 80 mg-ga (28%), allopurinool 300 mg (23%) ja platseebo korral (20%). Profülaktika kestel hoog tugevnes ja seejärel hakkas ajajooksul järk-järgult vähenema. 46% ja 55% vahel uuritutel, kes said ravi podagrahoo vastu 8. nädal ja 28. nädal. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (nädalad 24-28) oli podagrahooge 15% (febüksostaat 80, 120 mg), 14% (allopurinool 300 mg) ja 20% (platseebo) puhul.

FACT uuring: 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febüksostaadi ravigrupis (36%) ravi podagrahoo vastu, võrreldes nii febüksostaadi 80 mg-ga (22%) kui allopurinooli 300 mg ravigrupis (21%). Pärast 8-nädalast raviperioodi hoo tugevnesid, misjärel ajajooksul järg-järgult vähenesid (64% and 70% uuritustest, kes said ravi podagrahoo vastu nädalad 8-52). Uuringu 4 viimase nädala jooksul (nädalad 49-52) täheldati podagrahoogusid 6-8% (febüksostaat 80 mg ja 120 mg) ja 11% (allopurinool 300 mg) puhul.

Podagrahoo ravi vajavate uuringus osalejate osakaal (uuringud APEX ja FACT) oli arvuliselt väiksem rühmades, kus saavutati pärast ravi algust keskmine seerumi uraaditase <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl või <4,0 mg/dl, võrreldes rühmaga, kus saavutati pärast ravi algust keskmine seerumi uraaditase $\geq 6,0$ mg/dl ravi viimasel 32 nädalal (20.-24. nädal kuni 49.-52. nädal).

CONFIRMS uuringu puhul oli patsientide osakaal, kes vajas ravi podagrahoo korral (Esimene päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febüksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febüksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud patsientide osakaalus, kes vajasid ravi podagrahoo vastu, erinevust.

Pikaajalised, avatud jätku-uuringud.

EXCEL uuring (C02-021): Excel uuring oli kolmeaastase kestusega 3. faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud, allopurinooli-kontrolliga, ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud pöördelise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: ADENURIC 80 mg (üks kord päevas) (n = 649), ADENURIC 120 mg (üks kord päevas) (n = 292) ja allopurinool 300/100 mg (üks kord päevas) (n = 145). Ligikaudu 69% patsientidest ei vajanud ravi muutmist, et saavutada lõplik stabiilne ravi. Patsiendid, kel oli kolm järjestikust sUA taseme väärtust $>6,0$ mg/ml eemaldati. Seerumi kusihaape tase aja jooksul säilis (s.t. 91% ja 93% patsientidest esialgse raviga vastavalt febüksostaat 80 mg ja 120 mg-ga, sUA <6 mg/dl, 36.- ndal kuul).

Kolme aasta andmed näitasid, podagrahoogude sageduse vähenemist, kuna vähem kui 4 % patsientidest vajas 16.-24. kuul ja 30.-36. kuul podagrahoo ravi (s.t rohkem kui 96% patsientidest podagrahoo ravi ei vajanud).

46% ja 38% patsientidest, kes said stabiilset ravi vastavalt febüksostaat 80 või 120 mg-ga (üks kord päevas) ravi algusest kuni viimase visiidini, kadus algselt kombatav podagrasõlm täielikult.

FOCUS uuring (TMX-01-005) oli viieaastase kestusega 2. faasi avatud mitmekeskuseline ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud 4-nädalase topeltpeetud febüksostaadi annustamise uuringu TMX-00-004. Uuringusse kaasati 116 patsienti, kes said esialgu febüksostaat 80 mg (üks kord päevas), 62% polnud annust vaja kohandada, et säilitada sUA <6 mg/dl ja 38% vajasid annuse kohandamist, et saavutada lõplik stabiilne annus.

Iga febüksostaadi annuse korral oli patsientide osakaal, kellel viimasel visiidil seerumi kusihippe tase <6,0 mg/dl (357 µmol/l), üle 80% (81-100%).

3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati febüksostaadiga ravitud patsientidel (5,0%) kergeid maksafunktsiooni testide kõrvalekaldeid. Need esinemissagedused sarnanesid allopurinooli kasutamisel esinenud sagedustega (4,2%) (vt lõik 4.4). Pikaajalise ravi ajal febüksostaadiga (5,5%) ja allopurinooli kasutanud patsientidel (5,8%) pikaajalistes avatud jätku-uuringutes täheldati TSH-väärtuste tõusu (>5,5 µRÜ/ml) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud

CARES uuring oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime samaväärsusuuring, mis võrdles kardiovaskulaarseid tagajärgi febüksostaat vs allopurinool kasutanud podagra patsientidel, kellel olid anamneesis rasked kardiovaskulaarsed haigused, sealhulgas: müokardi infarkt, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu, koronaaride või aju revaskularisatsiooni protseduur, insult, hospitaliseerimine transitoorse isheemilise ataki tõttu, perifeerne vaskulaarne haigus või diabeet koos tõendusega mikrovaskulaarse või makrovaskulaarse haiguse kohta. Et saavutada väiksem sUA kui 6 mg/dL, tiitriti febüksostaadi annust 40 mg kuni 80 mg (sõltumata neerufunktsioonist) ja allapurinooli annust 100 mg kaupa 300 mg-st kuni 600 mg-ni normaalse neerufunktsiooniga ja kerge neerukahjustusega patsientidel ning mõõduka neerukahjustusega patsientidel alates 200 mg kuni 400 mg.

Esmane tulemusnäitaja CARES uuringus oli aeg esimeste tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude (MACE) esinemiseni, mille hulka kuulusid mittefataalne müokardi infarkt, mittefataalne insult, kardiovaskulaarsed surmajuhud ja ebastabiilne stenokardia koos erakorralise koronaararterite revaskularisatsiooniga.

Tulemusnäitajad (esmane ja teisene) analüüsiti ravikavatsuse analüüsi (ITT) alusel, mis hõlmas kõiki isikuid, kes olid randomiseeritud ja said vähemalt ühe annuse kahepoolse pimemenetlusega uuringuravimit.

56,6% patsientidest katkestasid ravi enneaegselt ja 45% ei läbinud kõiki uuringu visiite.

Kokku jälgiti 6190 patsienti, jälgimise mediaan 32 kuud ja manustamise kestuse mediaan oli febüksostaadi rühmas 728 päeva (n=3098) ja allopurinooli rühmas 719 päeva (n=3092).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude esmase tulemusnäitaja määr oli febüksostaadi ja allopurinooli ravirühmades samaväärne (vastavalt 10,8% vs 10,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,03; kahepoolne korratud 95% usaldusvahemik [CI] 0,89...1,21).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude individuaalsete komponentide analüüsis oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude määr febüksostaadi puhul kõrgem võrreldes allopurinooliga (4,3% vs 3,2% patsientidest; riskimäär [HR] 1,34; 95% usaldusvahemik [CI] 1,03...1,73).

Teiste tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude määrad olid febüksostaadi ja allopurinooli rühmades sarnased, s.o mittefataalne müokardiinfarkt (3,6% vs 3,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,93; 95% usaldusvahemik [CI] 0,72...1,21), mittefataalne insult (2,3% vs 2,3% patsientidest; riskimäär [HR] 1,01; 95% usaldusvahemik [CI] 0,73...1,41) ja erakorraline revaskularisatsioon ebastabiilse stenokardia tõttu (1,6% vs 1,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,86; 95% usaldusvahemik [CI] 0,59...1,26). Kõigil põhjustel suremuse määr oli febüksostaadi puhul samuti kõrgem võrreldes allopurinooliga (7,8% vs 6,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,22; 95% usaldusvahemik [CI] 1,01...1,47), mille peamiseks põhjuseks oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude suurem määr selles rühmas (vt lõik 4.4).

Südamepuudulikkuse tõttu haiglaravi vajanud patsientide, haiglasse võetud isheemiaga mitteseotud arütmiate, veenitromboosi juhtude ja transitoorse isheemilise ataki tõttu hospitaliseeritute määr oli febüksostaadi ja allapurinooli puhul võrreldav.

FAST uuring oli prospektiivne, randomiseeritud, avatud, pimendatud tulemusnäitajatega uuring, milles kroonilise hüperurikeemia (seisundid, mille korral uraatide ladestus oli juba tekkinud) ja südame-veresoonkonna riskiteguritega patsientidel (st 60-aastased ja vanemad patsiendid ning vähemalt ühe muu südameveresoonkonna riskiteguriga patsiendid) võrreldi febüksostaadi südame-veresoonkonna ohutuse profiili allopurinooliga. Uuringusse sobivad patsiendid said enne randomiseerimist ravi allopurinooliga ning arsti kliinilise otsuse, EULAR-i soovitude ja heakskiidetud annustamise kohaselt oli vajaduse korral lubatud annuse kohandamine. Sissejuhatava allopurinooliga ravi faasi lõpus randomiseeriti patsiendid, kelle seerumi kusihippesisaldus oli <0,36 mmol/l (<6

mg/dl) või kes said allopurinooli maksimaalset talutavat annust või maksimaalset lubatud annust, saama suhtes 1 : 1 ravi kas febüksostaadi või allopurinooliga. FAST uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaborative*) liittulemusnäitaja hulka kuuluva sündmuseni, mis hõlmas järgmist: i) hospitaliseerimine surmaga mittelõppenud südameinfarkti / positiivsete biomarkeritega ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) tõttu, ii) surmaga mittelõppenud ajuinsult, iii) surm südame-veresoonkonna sündmuse tõttu. Esmane analüüs põhines raviaga (*on-treatment*, OT) lähenemisviisil.

Kokku randomiseeriti uuringusse 6128 patsienti, kellest 3063 said febüksostaati ja 3065 allopurinooli. Esmases OT analüüsis ei olnud febüksostaat esmase tulemusnäitaja esinemissageduse osas halvem kui allopurinool: seda täheldati 172 patsiendil (1,72/100 patsiendiaasta kohta) febüksostaadi rühmas võrrelduna 241 patsiendiga (2,05/100 patsiendiaasta kohta) allopurinooli rühmas; kohandatud riskitiheduste suhe (HR) 0,85 (95% usaldusvahemik: 0,70...1,03), $p < 0,001$. Esmase tulemusnäitaja OT analüüs patsientide alarühmas, kellel oli anamneesis südamelihase infarkt, ajuinsult või ÄKS, ei näidanud olulist erinevust ravirühmade vahel: 65 (9,5%) vastava sündmusega patsienti febüksostaadi rühmas ja 83 (11,8%) patsienti allopurinooli rühmas; kohandatud HR 1,02 (95% usaldusvahemik: 0,74...1,42); $p = 0,202$.

Ravi febüksostaadiga ei olnud seotud südame-veresoonkonna suremuse või kõigil põhjustel suremuse suurenemisega, seda nii kõigil patsientidel kui ka patsientide alarühmas, kellel oli uuringu eelselt anamneesis südamelihase infarkt, ajuinsult või ÄKS. Üldkokkuvõttes oli febüksostaadi rühmas vähem surmasid (62 surma südame-veresoonkonna põhjustel ja 108 surma kõigil põhjustel) kui allopurinooli rühmas (82 surma südame-veresoonkonna põhjustel ja 174 surma kõigil põhjustel).

Kusihappesisalduse vähenemine oli febüksostaadiga ravitud patsientide rühmas suurem kui allopurinooliga ravitud patsientide rühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel uuringus osalejatel suurenesid febüksostaadi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) pärast ühekordseid ja korduvaid annuseid 10 mg kuni 120 mg annusega proportsionaalselt. Annuste kasutamisel vahemikus 120 mg kuni 300 mg täheldatakse febüksostaadi puhul AUC suurenemist rohkem kui annusega proportsionaalselt. Annuste 10 mg kuni 240 mg manustamisel iga 24 tunni järel märgatavat akumulereerumist ei toimu. Febüksostaadi eliminatsiooni keskmine lõplik poolväärtusaeg $t_{1/2}$ on ligikaudu 5 kuni 8 tundi.

Populatsiooni farmakokineetilisi/farmakodünaamilisi analüüse viidi läbi 211 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga, kelle raviks kasutati ADENURICut 40-240 mg üks kord päevas. Nende analüüsides hinnatud febüksostaadi farmakokineetilised parameetrid vastavad üldiselt tervetelt uuringus osalejatelt saadud andmetele, mis näitab, et terved uuringus osalejad esindavad farmakokineetilisel/farmakodünaamilisel hindamisel podagra patsientide populatsiooni.

Imendumine

Febüksostaat imendub kiiresti (t_{max} 1,0-1,5 h) ja hästi (vähemalt 84%). Pärast ühekordset või korduvat suukaudset annust 80 ja 120 mg üks kord päevas on C_{max} vastavalt ligikaudu 2,8-3,2 µg/ml ja 5,0-5,3 µg/ml. Febüksostaadi tableti absoluutset biosaadavust ei ole uuritud.

Pärast korduvaid suukaudseid 80 mg annuseid üks kord päevas või ühekordset 120 mg annust koos suure rasvasisaldusega lihaga vähenes vastavalt C_{max} 49% ja 38% võrra ja AUC 18% ja 16% võrra. Testimisel ei täheldatud siiski kliiniliselt olulist muutust seerumi kusihappekontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib ADENURICut manustada toidust sõltumatult.

Jaotumine

Febüksostaadi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni korral (V_{ss}/F) on pärast suukaudseid annuseid 10-300 mg 29 kuni 75 l. Febüksostaat seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 99,2% ulatuses ning on annustega 80 ja 120 mg saavutatud kontsentratsioonivahemikus konstantne. Aktiivsed metaboliidid seonduvad plasmavalkudega ligikaudu 82% kuni 91% ulatuses.

Biotransformatsioon

Febuksostaat metaboliseerub ulatuslikult konjugeerimise teel uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UDPGT) ensüümsüsteemi kaudu ja oksüdatsiooni teel tsütokroom P450 (CYP) süsteemi kaudu. On määratud kindlaks neli farmakoloogiliselt aktiivset hüdroksüülmetaboliiti, millest kolme esineb inimese vereplasmas. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et neid oksüdatiivseid metaboliite moodustavad eelkõige CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 või CYP2C9 ning febuksostaatglükuroniidi moodustavad eelkõige UGT 1A1, 1A8, ja 1A9.

Eritumine

Febuksostaat elimineerub nii maksa kui ka neerude kaudu. Pärast ^{14}C -märgistusega febuksostaadi 80 mg suukaudset annust väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatu kujul febuksostaadina (3%), toimeaine atsüülglükuroniidina (30%), selle teadaolevate oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (13%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (3%). Lisaks uriiniga eritumisele väljus ligikaudu 45% annusest roojaga muutumatu kujul febuksostaadina (12%), toimeaine atsüülglükuroniidina (1%), selle oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (25%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (7%).

Neerukahjustus

Pärast 80 mg ADENURICu korduvaid annuseid oli kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel febuksostaadi $C_{\max}$ sama kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Febuksostaadi keskmine AUC kokku suurenes normaalse neerufunktsiooniga rühmaga võrreldes ($7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) raske neerufunktsiooni häirega rühmas ligikaudu 1,8 korda, tasemeni $13,2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Aktiivsete metaboliitide $C_{\max}$ ja AUC suurenesid vastavalt kuni 2- ja 4-kordselt. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole siiski annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Pärast 80 mg ADENURICu korduvaid annuseid ei muutunud kerge (Child-Pugh' aste A) või mõõduka (Child-Pugh' aste B) maksakahjustusega patsientidel febuksostaadi ja selle metaboliitide $C_{\max}$ ja AUC oluliselt, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Vanus

Febuksostaadi ja selle metaboliitide kõveraalus pindalas ei täheldatud olulisi muutusi pärast ADENURICu korduvate suukaudsete annuste manustamist eakatele, võrreldes tervete nooremate uuringus osalejatega.

Sugu

Pärast ADENURICu korduvaid suukaudseid annuseid suurenesid $C_{\max}$ ja AUC naistel ja meestel vastavalt 24% ja 12% võrra. Kehakaaluga korrigeeritud $C_{\max}$ ja AUC olid mõlemal sool siiski ühesugused. Annuse kohandamine soost lähtuvalt ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest suuremate annuste manustamisel.

Rottide farmakokineetilised modelleerimise ja simulatsiooni andmed viitavad, et samaaegsel manustamisel febuksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/ asatiopriini kliinilist annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Kantserogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine

Isastel rottidel leiti kusepõie kasvaja (üleminekurakkude papilloom ja kartsinoom) statistiliselt olulist sagenemist ainult seoses ksantiini sademega suure annusega rühmas, kus annus oli inimese kokkupuutest ligikaudu 11 korda suurem. Ühtki teist liiki kasvaja sagedus isastel ega emastel hiirtel ega rottidel oluliselt ei suurenenud. Need tulemused leiti tulenevat liikidele omasest puriini metabolismist ja uriini koostisest ning et need ei ole asjakohased kliinilisel kasutamisel.

Standardised genotoksilisuse analüüsid ei näidanud febüksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

Leiti, et febüksostaadi suukaudsed annused kuni 48 mg/kg isaste ja emaste rottide viljakust ja paljunemisvõimet ei mõjuta.

Febüksostaadi kahjuliku mõju kohta viljakusele, teratogeense ja loodet kahjustava toime kohta tõendid puuduvad. Suure annuse puhul kaasnes emasloomale avalduva toksilisusega võõrutusindeksi vähenemine ja rottide järglaste arengu vähenemine annustes, mis olid inimese kokkupuutest ligikaudu 4,3 korda suuremad. Teratoloogilistes uuringutes tiinete rottide ja küülikutega, mis ületasid vastavalt ligikaudu 4,3 ja 13 korda inimestel esinenud kokkupuudet, teratogeenseid toimeid ei ilmnenu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Opadry II, kollane, 85F42129, sisaldus:
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 tabletiga läbipaistev blister (aklaar/PVC/alumiinium või PVC/PE/PVDC/alumiinium).

ADENURIC 80 mg turustatakse pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 42, 56, 84 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 21. aprill 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADENURIC 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab 114,75 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Helekollased või kollased õhukese polümeerikattega kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on graveering "120".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ADENURIC on näidustatud kroonilise hüperurikeemia raviks selliste seisundite korral, mil on toimunud uraadi ladestumine (sealhulgas varasem või olemasolev podagrasõlm ja/või podagra).

ADENURIC on näidustatud hüperurikeemia ennetamiseks ja raviks täiskasvanud patsientidel, kes saavad kemoteeraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks ja kellel esineb mõõdukas kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi (TLS) risk.

ADENURIC on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Podagra: ADENURICu soovitatav suukaudne annus on 80 mg üks kord päevas toidukordadest sõltumatult. Kui seerumi kusi happetase on 2-4 nädala möödumisel >6 mg/dl (357 µmol/l), võib kaaluda ADENURICu kasutamist 120 mg üks kord päevas.

Kuna ADENURIC toimib piisavalt kiiresti, võib 2 nädala möödumisel teha uue seerumi kusi happesisalduse analüüsi. Ravi eesmärk on viia seerumi kusi happetase alla 6 mg/dl (357 µmol/l) ja hoida seda sellel tasemel.

Podagra ägenemise ennetamiseks on soovitatav jätkata ravi vähemalt 6 kuud (vt lõik 4.4).

Tuumori lüüsi sündroom: ADENURICu soovitatav suukaudne annus on 120 mg üks kord ööpäevas, sõltumata söögiaegadest.

Ravi ADENURICuga tuleb alustada enne tsütotoksilist ravi ja jätkata vähemalt 7 päeva, kuid vastavalt kemoteeraapia kestvusele võib ravi sõltuvalt kliinilisest otsusest pikendada 9 päevani.

Eakad

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Ravimi ohutust ning efektiivsust raskekujulise neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ei ole täielikult hinnatud (vt lõik 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Febuksostaadi kasutamise efektiivsust ja ohutust raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh aste C) ei ole uuritud.

Podagra: Soovitav annus kerge maksakahjustusega patsientidele on 80 mg. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi kohta on vähe andmeid.

Tuumori lüüsi sündroom: III faasi uuringust (FLORENCE) jäeti välja ainult raske maksapuudulikkusega isikud. Põhinedes maksafunktsioonile, ei vajanud kaasatud patsiendid annuse kohandamist.

Lapsed

Ravimi ohutust ja efektiivsust pole lastel alla 18 eluaasta uuritud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

ADENURIC võetakse suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes (vt ka lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame ja veresoonkonna häired

Kroonilise hüperurikeemia ravi

Patsientidel, kellel on olemasolev raske kardiovaskulaarne haigus (nt müokardiinfarkt, insult või ebastabiilne stenokardia), leiti ravimi arenduse käigus ja ühes registreerimisjärgses uuringus (CARES) febüksostaadi saanud patsientidel allopurinooliga võrdluses suurem arv surmaga lõppenud südame-veresoonkonna sündmusi.

Samas näitas febüksostaat järgmises registreerimisjärgses uuringus (FAST) surmaga lõppenud ja surmaga mittelõppenud südame-veresoonkonna sündmuste osas mittehalvemust võrreldes allopurinooliga.

Selle patsientide rühma ravimisel tuleb olla ettevaatlik ja selliseid patsiente tuleb regulaarselt jälgida. Täpsemad andmed febüksostaadi südame-veresoonkonna ohutuse kohta on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Hüperurikeemia ennetamine ja ravi TLS-i riskiga patsientidel

Keskmise kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi riskiga patsientidel, kes saavad kemoterapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks ning keda ravitakse ADENURICuga, tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele jälgida südame-tegevust.

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turustamisjärgselt on teatatud harva tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sealhulgas eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja ägedast anafülaatilisest reaktsioonist/shokist.

Enamjaolt esinesid need juhud esimese kuu jooksul, mil saadi ravi febüksostaadiga. Mõned, kuid mitte kõik nendest patsientidest teatasid neerukahjustusest ja/või eelnevast ülitundlikkusest allopurinoolile. Mõnel juhul olid rasked ülitundlikkuse reaktsioonid, sh ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid (DRESS sündroom) seotud palaviku, vere, neerude või maksa haaratuses. Patsiente tuleb teavitada allergiliste ülitundlikkuse reaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Ravi febüksostaadiga tuleb koheselt lõpetada kui tekivad tõsised ülitundlikkuse

reaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varasemat ravimi lõpetamist seostatakse parema prognoosiga.

Kui patsiendil on tekkinud allergiline reaktsioon sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge anafülaktiline reaktsioon/shokk ei tohi, febüksostaati sellel patsiendile enam kunagi anda.

Ägeda podagrahood (podagra ägenemine)

Esmakordset ravi febüksostaadiga võib alustada alles pärast ägeda podagrahoogu täielikku möödumist. Ravi algul võib esineda podagra ägenemist, kuna muutused seerumi kusi happetasemes mobiliseerivad kudedes ladestunud uraati (vt lõik 4.8 ja 5.1). Ravi alustamisel febüksostaadiga on soovitatav kasutada vähemalt 6 kuu jooksul ägenemise ennetamiseks mittesteroidset põletikuvastast ravimit või kolhitsiini (vt lõik 4.2).

Kui podagra ägeneb ravi ajal febüksostaadiga, ei tohi ravi katkestada. Patsiendil tuleb samal ajal podagra ägenemist individuaalselt ravida. Pidev ravi febüksostaadiga vähendab podagrahoogude sagedust ja intensiivsust.

Ksantiini ladestumine

Patsientidel, kellel on uraadi moodustumise määr tunduvalt tõusnud (nt pahaloomulise haiguse Leschi-Nyhani sündroomi ja selle ravi korral), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis tõusta harvadel juhtudel nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma. Seda ei ole ADENURICuga täheldatud III faasi uuringutes tuumori lüüsi sündroomi korral. Kuna kogemus febüksostaadiga puudub, ei ole selle kasutamine Leschi-Nyhani sündroomiga patsientidel soovitatav.

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febüksostaati ei soovitata kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal merkaptopuriini/asatiopriiniga, kuna febüksostaat inhibeerib ksantiinoksüdaasi, mistõttu võib merkaptopuriini/asatiopriini plasmakontsentratsioon suureneja ja põhjustada rasket toksilisust.

Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning vastavalt ravivastuse hinnangule ja toksiliste toimete ilmnemisele merkaptopuriini/asatiopriini annust kohandada.

Siiratud elunditega patsiendid

Kuna siiratud elunditega patsientidel kasutamise kogemus puudub, ei soovitata febüksostaati neil patsientidel kasutada (vt lõik 5.1).

Teofülliin

80 mg febüksostaadi ja üksikannusena 400 mg teofüllüüni samaaegne manustamine tervetele inimestele ei näidanud mingisuguseid farmakokineetilisi koostoimeid (vt lõik 4.5). Febüksostaati annuses 80 mg võib kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal teofüllüüniga, ilma, et see suurendaks teofüllüüni plasmataset. Febüksostaadi annuse 120 mg kohta andmed puuduvad.

Maksahäired

Kombineeritud 3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati febüksostaadiga ravitud patsientidel (5,0%) kergeid maksafunktsiooni häireid. Enne ravi alustamist febüksostaadiga ja edaspidi perioodiliselt, lähtudes kliinilisest otsusest, on soovitatav teha maksafunktsiooni analüüsi (vt lõik 5.1).

Kilpnäärmehäired

Pikaajalistes avatud jätku-uuringutes pikaajalist ravi febüksostaadiga saavatel patsientidel (5,5 %) täheldati TSH-väärtuste tõusu ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$). Febüksostaadi kasutamisel patsientidel, kellel on kilpnäärme funktsioonis muutusi, peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Laktoos

Febüksostaadi tabletid sisaldavad laktoosi.

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

See ravim sisaldab ühe tableti kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febuksostaadi XO inhibeerimisele avalduva toimemehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febuksostaadi XO-i inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja müelotoksilisust.

Samaaegsel manustamisel febüksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Annuse kohandamine baseerub rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsioonianalüüsil ning seda kinnitasid ravim-ravim koostoime uuringu tulemused tervetel vabatahtlikel, kes said 100 mg ainult asatiopriini ja vähendatud annuses asatiopriini (25 mg) kombinatsioonis febüksostaadiga (40 või 120 mg).

Febuksostaadi ja muu tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud. Tuumori lüüsi sündroomi III faasi uuringus manustati 120 mg febüksostaati ööpäevas patsientidele, kellel kasutati erinevaid kemoterapia raviskeeme, sealhulgas monokloonseid antikehi. Samas ei uuritud selles uuringus ravim-ravim ja ravim-haigus interaktsioone. Seetõttu ei saa välistada võimalikke koostoimeid teiste samaaegselt manustatavate tsütotoksiliste ravimitega.

Rosiglitason/CYP2C8

In vitro uuringud on näidanud, et febüksostaat on nõrk CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus tervetele inimestele manustati samaaegselt 120 mg febüksostaati üks kord päevas koos ühekordse 4 mg suukaudse rosiglitasoniga, puudus toime rosiglitasoni farmakokineetikale ja selle metaboliidile N-desmetüülrösiglitasonile, mis viitab sellele, et febüksostaat ei ole CYP2C8 inhibiitor *in vivo*.

Seega, febüksostaadi ja rosiglitasoni või muu CYP2C8 substraadi samaaegne manustamine ei nõua tõenäoliselt nende ravimite annuse kohandamist.

Teofülliin

Febüksostaadiga on läbiviidud koostoime uuring tervetel inimestel, et hinnata, kas XO inhibeerimine võib põhjustada tsirkuleeriva teofülliinitaseme tõusu nagu on näidatud teiste XO inhibiitorite kasutamisel. Uuringu tulemused näitasid, et 80 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas koosmanustamisel 400 mg teofülliini üksikannusega puudub toime teofülliini farmakokineetikale või ohutusele. Seega üks kord päevas 80 mg febüksostaadi ja teofülliini samaaegne kasutamine ei vaja erilist ettevaatust. Andmed 120 mg febüksostaadi kohta puuduvad.

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febuksostaadi metabolism sõltub uridiini glükoronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest.

Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiidid, võivad teoreetiliselt mõjutada febüksostaadi eliminatsiooni. Tervetel uuringus osalejatel kaasnes febüksostaadi ja naprokseeni 250 mg kaks korda päevas samaaegse kasutamisega kokkupuute suurenemine febüksostaadiga (C_{max} 28%, AUC 41% ja $t_{1/2}$ 26%). Kliinilistes uuringutes ei seostatud naprokseeni ega teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite/Cox-2 inhibiitorite kasutamist kõrvalnähtude kliiniliselt olulise sagenemisega.

Febüksostaati võib manustada koos naprokseeniga, ilma et febüksostaadi või naprokseeni annust oleks vaja kohandada.

Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

Tugevad UGT-ensüümide indutseerijad võivad põhjustada febüksostaadi metabolismi suurenemist ja efektiivsuse vähenemist. Seepärast on soovitatav jälgida 1-2 nädala jooksul pärast ravi alustamist tugeva glükuronidatsiooni indutseeriva ainega seerumi kusihappetaset. Samas võib ravi katkestamine indutseeriva ainega suurendada febüksostaadi tasemeid vereplasmas.

Kolhitsiin/indometatsiin/hüdroklorotiasiid/varfariin

Febuksostaati võib manustada koos kolhitsiini või indometatsiiniga, ilma et febüksostaadi või samaaegselt manustatava toimeaine annust oleks vaja kohandada.

Febuksostaadi annust ei ole vaja kohandada ka selle samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga.

Febuksostaadi annust ei ole vaja kohandada ka selle samaaegsel kasutamisel varfariiniga.

Febuksostaadi (80 mg või 120 mg kord ööpäevas) ja varfariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju varfariini farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel. Samuti ei mõjutanud samaaegne febüksostaadi kasutamine INR ja Faktor VII aktiivsust.

Desipramiin/CYP2D6-substraadid.

Febuksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete uuringus osalejatega suurenes 120 mg ADENURICu üks kord päevas manustamise tulemusena desipramiini kui CYP2D6 substraadi kõveraalne pindala keskmiselt 22% võrra, mis näitab febüksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeerivat toimet CYP2D6-ensüümile *in vivo*. Seega ei ole eelduste kohaselt vaja febüksostaadi manustamisel koos teiste CYP2D6 substraatidega nende ühendite annuseid kohandada.

Antatsiidid

On tõestatud, et magneesiumvesinikkloriidi ja alumiiniumhüdroksiidi sisaldava antatsiidi samaaegne kasutamine aeglustab febüksostaadi imendumist (ligikaudu 1 tunni võrra) ja põhjustab C_{max} vähenemist 32% võrra, kuid kõveraaluses pindalas olulist muutust ei täheldatud. Seepärast võib febüksostaati manustada antatsiidide kasutamisest sõltumatult.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Väga piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita febüksostaadi kahjulikku toimet rasedusele ja loote/vastsündinu tervisele. Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule või sünnitusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Febuksostaati ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas febüksostaat eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on see toimeaine eritunud rinnapiima ja kahjustanud imetavate poegade arengut. Ohtu imikule ei saa välistada. Imetamise ajal ei tohi febüksostaati kasutada.

Fertiilsus

Loomadel läbiviidud reproduktsiooni uuringutes, annuses 48 mg/kg/ööpäevas, annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3). ADENURICu toime inimese viljakusele pole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Febuksostaadi kasutamisel on esinenud selliseid kõrvalnähte nagu unisus, peapööritus, paresteesia ja ähmaselt nägemine. Patsiendid peavad olema auto juhtimisel, masinate kasutamisel või ohtlikes tegevustes osalemisel ettevaatlikud, kuni võivad olla piisavalt kindlad, et ADENURIC nende sooritusvõimet ei kahjusta.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõte ohutusprofiilist

Podagra patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg kuni 300 mg), registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes (FAST-i uuring: 3001 uuritavat said vähemalt ühe 80 mg või 120 mg annuse) ja turuletulekujärgsetes uuringutes podagrahood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, pearinglus,

düspnoe, lööve, sügelus, liigesevalu, lihasevalu, valu jäsemetes, turse ja väsimus. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadile, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega ja harvadest südame äkksurma juhtudest.

Kõrvaltoimed on toodud alltoodud tabelis

Allpool on loetletud sagedad ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt esinenud ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harvad ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) kõrvalnähud, mida esines patsientidel, keda raviti febüksostaadiga.

Esinemissagedused põhinevad podagra patsientide uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed kombineeritud 3. faasi pikaajalistes jätku-uuringutes, registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes ja turuletulekujärgsed andmed podagra patsientidel.

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Harv</u> Pantsütopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos*, aneemia [#]
Immuunsüsteemi häired	<u>Harv</u> Anafülaktiline reaktsioon*, ülitundlikkus ravimile*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Tõusnud kilpnääret stimuleeriva hormooni sisaldus veres, hüpotüreos [#]
Silma kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Ähmaselt nägemine <u>Harv</u> Reetina arteri oklusioon [#]
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Sage***</u> Podagrahood <u>Aeg-ajalt</u> Suhkurtõbi, hüperlipideemia, isu vähenemine, kehakaalu tõus <u>Harv</u> Kehakaalu vähenemine, isu suurenemine, anoreksia,
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> Libiido vähenemine, unetus <u>Harv</u> Närvilisus, meeleolu langus [#] , unehäired [#]
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> Peavalu, pearinglus <u>Aeg-ajalt</u> Paresteesia, hemiparees, unisus, letargia [#] , maitsemuutus, hüpoesteesia, hüpopsmia <u>Harv</u> <u>Ageusia[#], põletustunne[#]</u>
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Tinnitus <u>Harv</u> Vertiigo [#]
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u> Atriaalne fibrillatsioon, südamepekslemine, häired EKGs, Hisi kimbu vasaku sääre blokaad (vt lõik tuumori lüüsi sündroom), siinustahhükardia (vt lõik tuumori lüüsi sündroom), arütmia [#] <u>Harv</u> Südame äkksurm*
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Hüpertensioon, õhetus, kuumahood, hemorraagia (vt lõik tuumori lüüsi sündroom) <u>Harv</u> Tsirkulatoorne kollaps [#]
Hingamisteede häired	<u>Sage</u>

	Düspnoe <u>Aeg-ajalt</u> Bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, alumiste hingamisteede infektsioonid[#], köha, rinorröa[#] <u>Harv</u> <u>Pneumoonia[#]</u>
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Diarröa^{**}, iiveldus <u>Aeg-ajalt:</u> Kõhuvalu, ülakõhuvalu[#], pingetunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, sage roojamine, kõhupuhitus, ebamugavustunne seedetraktis, suuhaavandid, huulte turse[#], pankreatiit <u>Harv</u> Seedetrakti mulgustus[#], stomatiit[#]
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalded^{**} <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*, koletsüstiit[#]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Nahalööve, (seal hulgas erinevat tüüpi lööve, millest on teatatud vähem sageli, vt all), sügelus <u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve, hüperhidroos, alopeetsia, ekseem[#], erüteem, öine higistamine[#], psoriaas, sügelev lööve[#] <u>Harv</u> Toksiline epidermaalnekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödeem*, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Sage</u> <u>Liigesevalu, lihasevalu, valu jäsemes[#]</u> <u>Aeg-ajalt</u> Artriit, lihaste ja luustiku valu, lihasnõrkus, lihasspasm, lihaskrüüp, bursiit, liigese turse[#], seljavalu[#], lihaste ja luustiku jäikus, liigesejäikus <u>Harv</u> Rabdomüolüüs*, rotaatormanseti sündroom[#], reumaatiline polümüalgia[#]
Neerude ja kuseteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Neerupuudulikkus, nefrolitiaas, hematuuria, pollakiuuria, proteinuuria, tungiv vajadus urineerida, kuseteede infektsioon[#] <u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Aeg-ajalt</u> Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> Ödeem, väsimus <u>Aeg-ajalt</u> Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, valu[#], halb enesetunne[#] <u>Harv</u> Janu, kuumatunne[#]

Uuringud	<u>Aeg-ajalt</u> vere amülaasitaseme tõus, , trombotsüütide arvu kasv, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinitaseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere ureeataseme tõus, vere trigütseriididetaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumi sisalduse suurenemine, INR-i väärtuse suurenemine [#] <u>Harv</u> vere glükoositaseme suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, punavererakkude vähenemine, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatinfosfokinaasi suurenemine*
Vigastused, mürgistused ja protseduuride tüsistused	<u>Aeg-ajalt</u> Põrutus [#]

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

** Ravist tingitud mitte-nakkuslikku diarröad ja kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides kombineeritud 3. faasi uuringutes, esineb sagedamini patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kolhitsiini

*** vt lõik 5.1 podagrahoogude juhud erinevates 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuringutes.

Kõrvaltoimed, millest teatati registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvade tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadile, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/shokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskestade haavanditega ning silma ärritusega.

Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadile võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltrerunud makulopapuloosne erupsioon, generaliseerunud või eksfoliatiivne lööve, samuti naha haavandid, näo turse, palavik, hematoloogilised kõrvalekalded nagu trombotsütopeenia ja eosinofiilia ning ühe või mitme organi kaasatus (maks või neerud sh tubulaarne interstitsiaalne nefriit) (vt lõik 4.4).

Podagrahood tekkisid tavaliselt peatselt peale ravi alustamist ja esimeste ravikuude jooksul. Seejärgi podagrahoogude sagedus vastavalt aja möödumisele vähenes. Soovitav on podagrahoogude profülaktika (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Tuumori lüüsi sündroom

Ohutusprofiili kokkuvõte

Randomiseeritud topeltpimedas III faasi uuringus FLORENCE (FLO-01), milles võrreldi febüksostaati allopurinooliga (346 patsienti, kes said kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja raviks ja kellel esines keskmine kuni kõrge risk TLS-i tekkeks), koges kõrvaltoimeid ainult 22 patsienti (6,4%), täpsemalt 11 patsienti (6,4%) kummaski ravirühmas. Suurem enamus kõrvaltoimetest olid kas kerge või mõõduka raskusastmega.

Üldiselt ei toonud FLORENCE uuring lisaks eelnevale kogemusele ADENURICuga podagra ravis välja ühtegi täpsemat ohutusprobleemi, välja arvatud järgmised kolm kõrvaltoimet (loetletud ülalpool tabelis 1).

Südame häired

Aeg-ajalt: Hisi kimbu vasaku sääre blokaad, siinustahhükardia

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: hemorraagia

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendile anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: podagravastased ained, kusihappe produktsiooni pärssivad preparaadid, ATC-kood: M04AA03

Toimemehhanism

Kusihape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksantiin → ksantiin → kusihape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febuksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappetaseme alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febuksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febuksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Raviks kasutatavatel kontsentratsioonidel ei inhibeeri febuksostaat teisi puriinide või purimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Podagra

ADENURICu efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi pöördelise tähtsusega uuringus (kaks pöördelise tähtsusega uuringut APEX ja FACT) ja lisaks allkirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga. Igas pöördelises 3. faasi uuringus alandas ja säilitas ADENURIC seerumi kusihappetasemeid paremini kui allopurinool. APEX ja FACT uuringutes oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel olid seerumi kusihappetasemed 3 viimasel kuul <6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast müügiloa väljastamist, oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel seerumi kusihappe tasemed olid viimasel visiidil <6,0 mg/dl. Siiratud elundiga patsiente neis uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

Uuring APEX: Allopurinooli ja platseeboga kontrollitud febuksostaadi uuring (APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n = 134), ADENURIC 80 mg üks kord päevas (n = 267), ADENURIC 120 mg üks kord päevas (n = 269), ADENURIC 240 mg üks kord päevas (n = 134) või allopurinool (300 mg üks kord päevas [n = 258] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli ≤ 1,5 mg/dl, või 100 mg üks kord päevas [n = 10] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli >1,5 mg/dl ja ≤2,0 mg/dl). Ohutuse hindamiseks kasutati annust 240 mg febuksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

Uuring APEX näitas nii ADENURICut 80 mg üks kord päevas kui ka ADENURICut 120 mg üks kord päevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapärasteid allopurinooli annuseid 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) kasutanud ravirühmaga, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l) (vt tabelit 2 ja joonist 1).

Uuring FACT: Allopurinooliga kontrollitud febuksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: ADENURIC 80 mg üks kord päevas (n = 256), ADENURIC 120 mg üks kord päevas (n = 251) või allopurinool 300 mg üks kord päevas (n = 253).

Uuring FACT näitas nii ADENURICut 80 mg üks kord päevas kui ka ADENURICut 120 mg üks kord päevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapärast allopurinooli annust 300 mg kasutanud ravirühmaga, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l).

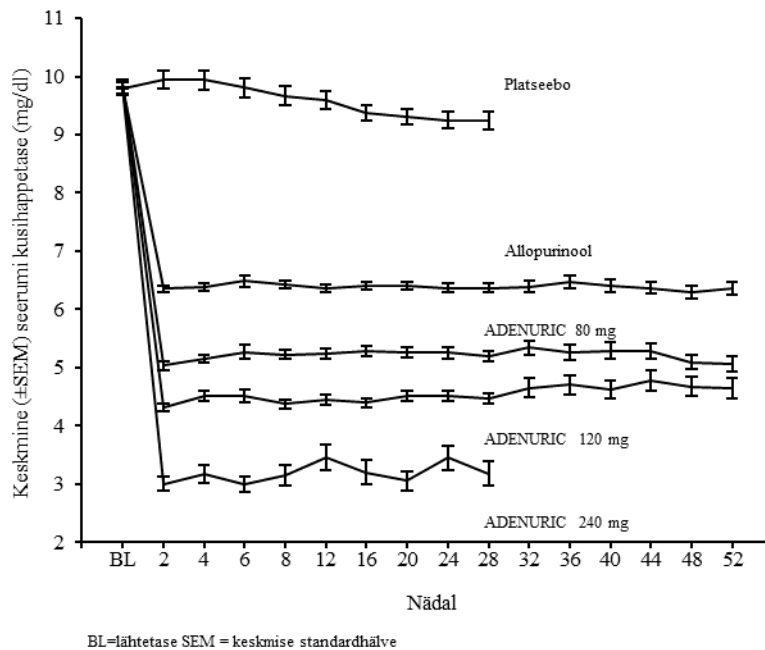
Kokkuvõtte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2:

Tabel 2
Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihaappetase oli <6,0 mg/dl (357 µmol/l)
kolmel viimasel igakuisel visiidil

Uuring	ADENURIC 80 mg üks kord päevas	ADENURIC 120 mg üks kord päevas	Allopurinool 300/ 100 mg üks kord päevas ¹
APEX (28 nädalat)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 nädalat)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Koond- tulemused	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)
¹ koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord päevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli >1,5 ja ≤2,0 mg/dl) või 300 mg üks kord päevas (n = 509). * p < 0,001 vs. allopurinool, # p < 0,001 vs. 80 mg			

ADENURIC alandas seerumi kusihaappetaset kiiresti ja püsivalt. 2. nädala visiidiks täheldati seerumi kusihaappetaseme alanemist tasemeni <6,0 mg/dl (357 µmol/l), mis püsis kogu ravi jooksul. Joonisel 1 on näidatud kahe pöördelise 3. faasi uuringu iga ravirühma keskmised seerumi kusihaappetasemed aja jooksul.

Joonis 1. Keskmised seerumi kusihaappetasemed kombineeritud pöördelistes 3. faasi uuringutes



Märkus: 509 patsienti kasutasid allopurinooli 300 mg üks kord päevas; 10 patsienti, kelle seerumi kreatiniinitase oli $>1,5$ ja $\leq 2,0$ mg/dl, kasutasid annust 100 mg üks kord päevas (uuringus APEX 10 patsienti 268-st). Annust 240 mg febüksostaati kasutati febüksostaadi ohutuse hindamiseks soovituslikust annusest kaks korda kõrgema annusena.

Uuring CONFIRMS: uuring CONFIRMS on 3. faasi randomiseeritud, kontrollitud, 26-nädalat kestnud uuring, mille eesmärgiks oli hinnata 40 mg ja 80 mg febüksostaadi ohutust ja efektiivsust podagra ja hüperurikeemia patsientidel võrreldes 300 mg või 200 mg allopurinooliga. Randomiseeriti 2269 patsienti: ADENURIC 40 mg (üks kord päevas) ($n = 757$), ADENURIC 80 mg (üks kord päevas) ($n = 756$) või allopurinool 300/200 mg (üks kord päevas) ($n = 756$). Vähemalt 65%-l patsientidest oli kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30-89 ml/min). 26-nädala jooksul tehti kohustuslik profülaktika podagrahoogude vastu. Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappetase oli viimasel visiidil $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) oli 45% 40 mg febüksostaadi, 67% 80 mg febüksostaadi ja 42% allopurinooli 200/300 mg puhul.

Neerupuudulikkusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja

Uuringus APEX hinnati ravimi efektiivsust 40 neerukahjustusega patsiendil (s.t ravi algul seerumi kreatiniinitase $>1,5$ mg/dl ja $\leq 2,0$ mg/dl). Neerukahjustusega uuringus osalejatel, kes randomiseeriti allopurinooli rühma, kasutati maksimaalse annusena 100 mg üks kord päevas. ADENURICuga saavutati esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja 44% (80 mg üks kord päevas), 45% (120 mg üks kord päevas) ja 60% (240 mg üks kord päevas) patsientidest, võrreldes 0%-ga allopurinooli 100 mg päevas ja platseebot kasutanud rühmadega.

Tervetel uuringus osalejatel seerumi kusihappekontsentratsiooni alanemise protsentides kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud olenemata nende neerufunktsioonist (normaalse neerufunktsiooniga rühmas 58% ja raske neerude funktsioonihäirega rühmas 55%).

Neerukahjustusega podagra patsientide prospektiivne analüüs CONFIRMS uuringus näitas, et febüksostaat oli oluliselt efektiivsem seerumi kusihappe taseme langetamisel <6 mg/dl tasemele võrreldes allopurinooli 300 mg/200 mg puhul patsientidel, kel oli podagra koos kaasuva kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (65% uuritud patsientidest).

Esmane tulemusnäitaja patsientide alarühmas, kellel $sUA \geq 10$ mg/dl

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul $sUA \geq 10$ mg/dl. ADENURICuga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja ($sUA <6$ mg/dl kolmel

viimasel visiidil) 41% (80 mg üks kord päevas), 48% (120 mg üks kord päevas) ja 66% (240 mg üks kord päevas) patsientidest, võrreldes 9%-ga allopurinooli 300 mg/100 mg üks kord päevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA <6 mg/dl viimasel visiidil) kelle kusihaape tase ravi alguses oli ≥ 10 mg/dl ja keda raviti febüksostaat 40 mg üks kord päevas oli 27% (66/249), febüksostaat 80 mg üks kord päevas oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord päevas oli 31% (72/230).

Kliinilised tulemused: podagrahoo ravi vajanud patsientide osakaal

APEX uuring: 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febüksostaadi ravigrupis (36%) ravi prodagrahoo vastu, võrreldes febüksostaadi 80 mg-ga (28%), allopurinool 300 mg (23%) ja platseebo korral (20%). Profülaktika kestel hoog tugevnes ja seejärel hakkas ajajooksul järk-järgult vähenema. 46% ja 55% vahel uuritutel, kes said ravi podagrahoo vastu 8. nädal ja 28.nädal. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (nädalad 24-28) oli podagrahooge 15% (febüksostaat 80, 120 mg), 14% (allopurinool 300 mg) ja 20% (platseebo) puhul.

FACT uuring: 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febüksostaadi ravigrupis (36%) ravi prodagrahoo vastu, võrreldes nii febüksostaadi 80 mg-ga (22%) kui allopurinooli 300 mg ravigrupis (21%). Pärast 8-nädalast raviperioodi hoo tugevnesid, misjärel ajajooksul järg-järgult vähenesid (64% and 70% uuritutes, kes said ravi podagrahoo vastu nädalad 8-52). Uuringu 4 viimase nädala jooksul (nädalad 49-52) täheldati podagrahoogusid 6-8% (febüksostaat 80 mg ja 120 mg) ja 11% (allopurinool 300 mg) puhul.

Podagrahoo ravi vajavate uuringus osalejate osakaal (uuringud APEX ja FACT) oli arvuliselt väiksem rühmades, kus saavutati pärast ravi algust keskmine seerumi uraaditase <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl või <4,0 mg/dl, võrreldes rühmaga, kus saavutati pärast ravi algust keskmine seerumi uraaditase $\geq 6,0$ mg/dl ravi viimasel 32 nädalal (20.–24. nädal kuni 49.–52. nädal).

CONFIRMS uuringu puhul oli patsientide osakaal, kes vajas ravi podagrahoo korral (Esimene päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febüksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febüksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud patsientide osakaalus, kes vajasid ravi podagrahoo vastu, erinevust.

Pikaajalised, avatud jätku-uuringud.

EXCEL uuring (C02-021): Excel uuring oli kolmeaastase kestusega 3. faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud, allopurinooli-kontrolliga, ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud pöördelise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: ADENURIC 80 mg (üks kord päevas) (n = 649), ADENURIC 120 mg (üks kord päevas) (n = 292) ja allopurinool 300/100 mg (üks kord päevas) (n = 145). Ligikaudu 69% patsientidest ei vajanud ravi muutmist, et saavutada lõplik stabiilne ravi. Patsiendid, kel oli kolm järjestikust sUA taseme väärtust $>6,0$ mg/ml eemaldati. Seerumi kusihaape tase aja jooksul säilis (s.t. 91% ja 93% patsientidest esialgse raviga vastavalt febüksostaat 80 mg ja 120 mg-ga, sUA <6 mg/dl, 36.- ndal kuul).

Kolme aasta andmed näitasid, podagrahoogude sageduse vähenemist, kuna vähem kui 4% patsientidest vajas 16.–24. kuul ja 30. ja 36 kuul podagrahoo ravi (s.t rohkem kui 96% patsientidest podagrahoo ravi ei vajanud).

46% ja 38% patsientidest, kes said stabiilset ravi vastavalt febüksostaat 80 või 120 mg-ga (üks kord päevas) ravi algusest kuni viimase visiidini, kadus algsest kombatav podagraasõlm täielikult.

FOCUS uuring (TMX-01-005) oli viieaastase kestusega 2. faasi avatud mitmekeskuseline ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud 4-nädalase topeltpeetud febüksostaadi annustamise uuringu TMX-00-004. Uuringusse kaasati 116 patsienti, kes said esialgu febüksostaat 80 mg (üks kord päevas), 62% polnud annust vaja kohandada, et säilitada sUA <6 mg/dl ja 38% vajasid annuse kohandamist, et saavutada lõplik stabiilne annus.

Iga febüksostaadi annuse korral oli patsientide osakaal, kellel viimasel visiidil seerumi kusihippe tase <6,0 mg/dl (357 µmol/l), üle 80% (81-100%).

3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati febüksostaadiga ravitud patsientidel (5,0%) kergeid maksafunktsiooni testide kõrvalekaldeid. Need esinemissagedused sarnanesid allopurinooli kasutamisel esinenud sagedustega (4,2%) (vt lõik 4.4). Pikaajalise ravi ajal febüksostaadiga (5,5%) ja allopurinooli kasutanud patsientidel (5,8%) pikaajalistes avatud jätku-uuringutes täheldati TSH-väärtuste tõusu (>5,5 µRÜ/ml) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud

CARES uuring oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime samaväärsusuuring, mis võrdles kardiovaskulaarseid tagajärgi febüksostaat vs allopurinool kasutanud podagra patsientidel, kellel olid anamneesis rasked kardiovaskulaarsed haigused, sealhulgas: müokardi infarkt, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu, koronaaride või aju revaskularisatsiooni protseduur, insult, hospitaliseerimine transitoorse isheemilise ataki tõttu, perifeerne vaskulaarne haigus või diabeet koos tõendusega mikrovaskulaarse või makrovaskulaarse haiguse kohta. Et saavutada väiksem sUA kui 6 mg/dL, tiitriti febüksostaadi annust 40 mg kuni 80 mg (sõltumata neerufunktsioonist) ja allapurinooli annust 100 mg kaupa 300 mg-st kuni 600 mg-ni normaalse neerufunktsiooniga ja kerge neerukahjustusega patsientidel ning mõõduka neerukahjustusega patsientidel alates 200 mg kuni 400 mg.

Esmane tulemusnäitaja CARES uuringus oli aeg esimeste tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude (MACE) esinemiseni, mille hulka kuulusid mittefataalne müokardi infarkt, mittefataalne insult, kardiovaskulaarsed surmajuhud ja ebastabiilne stenokardia koos erakorralise koronaararterite revaskularisatsiooniga.

Tulemusnäitajad (esmane ja teisene) analüüsiti ravikavatsuse analüüsi (ITT) alusel, mis hõlmas kõiki isikuid, kes olid randomiseeritud ja said vähemalt ühe annuse kahepoolse pimemenetlusega uuringuravimit.

56,6% patsientidest katkestasid ravi enneaegselt ja 45% ei läbinud kõiki uuringu visiite.

Kokku jälgiti 6190 patsienti, jälgimise mediaan 32 kuud ja manustamise kestuse mediaan oli febüksostaadi rühmas 728 päeva (n=3098) ja allopurinooli rühmas 719 päeva (n=3092).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude esmase tulemusnäitaja määr oli febüksostaadi ja allopurinooli ravirühmades samaväärne (vastavalt 10,8% vs 10,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,03; kahepoolne korratud 95% usaldusvahemik [CI] 0,89...1,21).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude individuaalsete komponentide analüüsis oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude määr febüksostaadi puhul kõrgem võrreldes allopurinooliga (4,3% vs 3,2% patsientidest; riskimäär [HR] 1,34; 95% usaldusvahemik [CI] 1,03...1,73).

Teiste tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude määrad olid febüksostaadi ja allopurinooli rühmades sarnased, s.o mittefataalne müokardiinfarkt (3,6% vs 3,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,93; 95% usaldusvahemik [CI] 0,72...1,21), mittefataalne insult (2,3% vs 2,3% patsientidest; riskimäär [HR] 1,01; 95% usaldusvahemik [CI] 0,73...1,41) ja erakorraline revaskularisatsioon ebastabiilse stenokardia tõttu (1,6% vs 1,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,86; 95% usaldusvahemik [CI] 0,59...1,26). Kõigil põhjustel suremuse määr oli febüksostaadi puhul samuti kõrgem võrreldes allopurinooliga (7,8% vs 6,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,22; 95% usaldusvahemik [CI] 1,01...1,47), mille peamiseks põhjuseks oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude suurem määr selles rühmas (vt lõik 4.4).

Südamepuudulikkuse tõttu haiglaravi vajanud patsientide, haiglasse võetud isheemiaga mitteseotud arütmiate, veenitromboosi juhtude ja transitoorse isheemilise ataki tõttu hospitaliseeritute määr oli febüksostaadi ja allopurinooli puhul võrreldav.

FAST uuring oli prospektiivne, randomiseeritud, avatud, pimendatud tulemusnäitajatega uuring, milles kroonilise hüperurikeemia (seisundid, mille korral uraatide ladestus oli juba tekkinud) ja südame-veresoonkonna riskiteguritega patsientidel (st 60-aastased ja vanemad patsiendid ning vähemalt ühe muu südameveresoonkonna riskiteguriga patsiendid) võrreldi febüksostaadi südame-veresoonkonna ohutuse profiili allopurinooliga. Uuringusse sobivad patsiendid said enne randomiseerimist ravi allopurinooliga ning arsti kliinilise otsuse, EULAR-i soovitude ja heakskiidetud annustamise kohaselt oli vajaduse korral lubatud annuse kohandamine. Sissejuhatava allopurinooliga ravi faasi lõpus randomiseeriti patsiendid, kelle seerumi kusihippesisaldus oli <0,36 mmol/l (<6

mg/dl) või kes said allopurinooli maksimaalset talutavat annust või maksimaalset lubatud annust, saama suhtes 1 : 1 ravi kas febüksostaadi või allopurinooliga. FAST uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaborative*) liittulemusnäitaja hulka kuuluva sündmuseni, mis hõlmas järgmist: i) hospitaliseerimine surmaga mittelõppenud südameinfarkti / positiivsete biomarkeritega ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) tõttu, ii) surmaga mittelõppenud ajuinsult, iii) surm südame-veresoonkonna sündmuse tõttu. Esmane analüüs põhines raviäegsel (*on-treatment*, OT) lähenemisviisil.

Kokku randomiseeriti uuringusse 6128 patsienti, kellest 3063 said febüksostaati ja 3065 allopurinooli. Esmases OT analüüsis ei olnud febükostaat esmase tulemusnäitaja esinemissageduse osas halvem kui allopurinool: seda täheldati 172 patsiendil (1,72/100 patsiendiaasta kohta) febüksostaadi rühmas võrrelduna 241 patsiendiga (2,05/100 patsiendiaasta kohta) allopurinooli rühmas; kohandatud riskitiheduste suhe (HR) 0,85 (95% usaldusvahemik: 0,70...1,03), $p < 0,001$. Esmase tulemusnäitaja OT analüüs patsientide alarühmas, kellel oli anamneesis südamelihase infarkt, ajuinsult või ÄKS, ei näidanud olulist erinevust ravirühmade vahel: 65 (9,5%) vastava sündmusega patsienti febüksostaadi rühmas ja 83 (11,8%) patsienti allopurinooli rühmas; kohandatud HR 1,02 (95% usaldusvahemik: 0,74...1,42); $p = 0,202$.

Ravi febüksostaadiga ei olnud seotud südame-veresoonkonna suremuse või kõigil põhjustel suremuse suurenemisega, seda nii kõigil patsientidel kui ka patsientide alarühmas, kellel oli uuringu eelselt anamneesis südamelihase infarkt, ajuinsult või ÄKS. Üldkokkuvõttes oli febüksostaadi rühmas vähem surmasid (62 surma südame-veresoonkonna põhjustel ja 108 surma kõigil põhjustel) kui allopurinooli rühmas (82 surma südame-veresoonkonna põhjustel ja 174 surma kõigil põhjustel).

Kusihappesisalduse vähenemine oli febüksostaadiga ravitud patsientide rühmas suurem kui allopurinooliga ravitud patsientide rühmas.

Tuumori lüüsi sündroom

ADENURICu efektiivsust ja ohutust tuumori lüüsi sündroomi ennetamises ja ravis hinnati uuringus FLORENCE (FLO-01). ADENURIC näitas paremat ja kiiremat toimet uraatide sisalduse vähendamises võrreldes allopurinooliga.

FLORENCE oli randomiseeritud (1 : 1) topeltpime III faasi uuring, milles võrreldi 120 mg üks kord päevas ADENURICu manustamist 200...600 mg allopurinooli ööpäevas [keskmine allopurinooli annus ($\pm$ standardhälve): $349,7 \pm 112,90$ mg] manustamisega seerumi kusihappesisalduse kontrollimise seisukohast. Sobivad patsiendid pidid olema kandidaadid allopurinooliga raviks või mitte ravitud rasburikaasiga. Esmasteks tulemusnäitajateks olid algtasemest kuni 8. päevani seerumi kusihappesisalduse kõveraallane pindala (AUC sUA₁₋₈) ja muutus seerumi kreatiniinisalduses (sC). Uuringusse kaasati 346 hematoloogilise pahaloolumulise kasvajaga patsienti, kes said kemoterapiat ja kellel esines keskmine või kõrge risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Keskmine AUC sUA₁₋₈ (mg x h/dl) oli ADENURICu rühmas oluliselt väiksem ($514,0 \pm 225,71$ vs. $708,0 \pm 234,42$; vähim ruutkeskmiste erinevus: -196,794, [95% usaldusvahemik: -238,600; -154,988] $p < 0,0001$). Lisaks oli ADENURICu rühmas alates 24. tunnist ravi alustamisest ja igas ülejäänud ajapunktis oluliselt madalam keskmine seerumi kusihappesisaldus. Olulist erinevust ADENURICu ja allopurinooli rühmade vahel ei esinenud keskmises seerumi kreatiniini sisalduse muutuses (%) (vastavalt $0,83 \pm 26,98$ ADENURICu rühmas ja $4,92 \pm 16,70$ allopurinooli rühmas, vähim ruutkeskmiste erinevus: 4,0970, [95% usaldusvahemik: -0,6467; 8,8406] $p = 0,0903$). Seoses teiste tulemusnäitajatega ei leitud erinevust laboratoorses TLS-is (8,1% ADENURICu rühmas ja 9,2% allopurinooli rühmas, suhteline risk: 0,875 [95% usaldusvahemik: 0,4408; 1,7369], $p = 0,8488$) ega kliinilises TLS-is (1,7% ADENURICu rühmas ja 1,2% allopurinooli rühmas, suhteline risk: 0,994 [95% usaldusvahemik: 0,9691; 1,0199], $p = 1,0000$).

Üldine raviga seotud nähtude ja sümptomite ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli ADENURICu rühmas vastavalt 67,6% ja 6,4% ning allopurinooli rühmas 64,7% ja 6,4%. FLORENCE uuringus näitas ADENURIC võrreldes allopurinooliga paremat kontrolli seerumi kusihappesisalduse üle patsientidel, kes olid kavandatud saama seda ravimit. ADENURICut ja rasburikaasi võrdlevaid andmeid ei ole saada. Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust ägeda raske TLS-iga patsientidel (s.t patsientidel, kellel teised kusihappesisaldust vähendavad ravimid ei toimi) ei ole välja selgitatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel uuringus osalejatel suurenesid febüksostaadi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ($C_{\max}$) ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) pärast ühekordseid ja korduvaid annuseid 10 mg kuni 120 mg annusega proportsionaalselt. Annuste kasutamisel vahemikus 120 mg kuni 300 mg täheldatakse febüksostaadi puhul AUC suurenemist rohkem kui annusega proportsionaalselt. Annuste 10 mg kuni 240 mg manustamisel iga 24 tunni järel märgatavat akumulereerumist ei toimu. Febüksostaadi eliminatsiooni keskmine lõplik poolväärtusaeg $t_{1/2}$ on ligikaudu 5 kuni 8 tundi.

Populatsiooni farmakokineetilisi/farmakodünaamilisi analüüse viidi läbi 211 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga, kelle raviks kasutati ADENURICut 40-240 mg üks kord päevas. Nende analüüsides hinnatud febüksostaadi farmakokineetilised parameetrid vastavad üldiselt tervetelt uuringus osalejatelt saadud andmetele, mis näitab, et terved uuringus osalejad esindavad farmakokineetilisel/farmakodünaamilisel hindamisel podagra patsientide populatsiooni.

Imendumine

Febüksostaat imendub kiiresti ($t_{\max}$ 1,0-1,5 h) ja hästi (vähemalt 84%). Pärast ühekordset või korduvat suukaudset annust 80 ja 120 mg üks kord päevas on $C_{\max}$ vastavalt ligikaudu 2,8-3,2 µg/ml ja 5,0-5,3 µg/ml. Febüksostaadi tableti absoluutset biosaadavust ei ole uuritud.

Pärast korduvaid suukaudseid 80 mg annuseid üks kord päevas või ühekordset 120 mg annust koos suure rasvasisaldusega lihaga vähenes vastavalt $C_{\max}$ 49% ja 38% võrra ja AUC 18% ja 16% võrra. Testimisel ei täheldatud siiski kliiniliselt olulist muutust seerumi kusihaapekontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib ADENURICut manustada toidust sõltumatult.

Jaotumine

Febüksostaati jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni korral (V_{ss}/F) on pärast suukaudseid annuseid 10–300 mg 29 kuni 75 l. Febüksostaat seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 99,2% ulatuses ning on annustega 80 ja 120 mg saavutatud kontsentratsioonivahemikus konstantne. Aktiivsed metaboliidid seonduvad plasmavalkudega ligikaudu 82% kuni 91% ulatuses.

Biotransformatsioon

Febüksostaat metaboliseerub ulatuslikult konjugeerimise teel uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UDPGT) ensüümsüsteemi kaudu ja oksüdatsiooni teel tsütokroom P450 (CYP) süsteemi kaudu. On määratud kindlaks neli farmakoloogiliselt aktiivset hüdroksüülmetaboliiti, millest kolme esineb inimese vereplasmas. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et neid oksüdatiivseid metaboliite moodustavad eelkõige CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 või CYP2C9 ning febüksostaatglükuronidi moodustavad eelkõige UGT 1A1, 1A8, ja 1A9.

Eritumine

Febüksostaat elimineerub nii maksa kui ka neerude kaudu. Pärast ^{14}C -märgistusega febüksostaadi 80 mg suukaudset annust väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatul kujul febüksostaadina (3%), toimeaine atsüülglükuroniidina (30%), selle teadaolevate oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (13%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (3%). Lisaks uriiniga eritumisele väljus ligikaudu 45% annusest roojaga muutumatul kujul febüksostaadina (12%), toimeaine atsüülglükuroniidina (1%), selle oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (25%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (7%).

Neerukahjustus

Pärast 80 mg ADENURICu korduvaid annuseid oli kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel febüksostaadi $C_{\max}$ sama kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Febüksostaadi keskmine AUC kokku suurenes normaalse neerufunktsiooniga rühmaga võrreldes (7,5 µg·h/ml) raske neerufunktsiooni häirega rühmas ligikaudu 1,8 korda, tasemeni 13,2 µg·h/ml. Aktiivsete metaboliitide $C_{\max}$ ja AUC suurenesid vastavalt kuni 2- ja 4-kordselt. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole siiski annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Pärast 80 mg ADENURICu korduvaid annuseid ei muutunud kerge (Child-Pugh' aste A) või mõõduka (Child-Pugh' aste B) maksakahjustusega patsientidel febüksostaadi ja selle metaboliitide C_{max} ja AUC oluliselt, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Vanus

Febüksostaadi ja selle metaboliitide kõveraalusel pindalas ei täheldatud olulisi muutusi pärast ADENURICu korduvate suukaudsete annuste manustamist eakatele, võrreldes tervete nooremate uuringus osalejatega.

Sugu

Pärast ADENURICu korduvaid suukaudseid annuseid suurenesid C_{max} ja AUC naistel ja meestel vastavalt 24% ja 12% võrra. Kehakaaluga korrigeeritud C_{max} ja AUC olid mõlemal sool siiski ühesugused. Annuse kohandamine soost lähtuvalt ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest suuremate annuste manustamisel.

Rottide farmakokineetilised modelleerimise ja simulatsiooni andmed viitavad, et samaaegsel manustamisel febüksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini kliinilist annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Kantserogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine

Isastel rottidel leiti kusepõie kasvaja (üleminekurakkude papilloom ja kartsinoom) statistiliselt olulist sagenemist ainult seoses ksantiini sademega suure annusega rühmas, kus annus oli inimese kokkupuutest ligikaudu 11 korda suurem. Ühtki teist liiki kasvaja sagedus isastel ega emastel hiirtel ega rottidel oluliselt ei suurenenud. Need tulemused leiti tulenevat liikidele omasest puriini metabolismist ja uriini koostisest ning et need ei ole asjakohased kliinilisel kasutamisel.

Standardsed genotoksilisuse analüüsid ei näidanud febüksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

Leiti, et febüksostaadi suukaudsed annused kuni 48 mg/kg isaste ja emaste rottide viljakust ja paljunemisvõimet ei mõjuta.

Febüksostaadi kahjuliku mõju kohta viljakusele, teratogeense ja loodet kahjustava toime kohta tõendid puuduvad. Suure annuse puhul kaasnes emasloomale avalduva toksilisusega võõrutusindeksi vähenemine ja rottide järglaste arengu vähenemine annustes, mis olid inimese kokkupuutest ligikaudu 4,3 korda suuremad. Teratoloogilistes uuringutes tiinete rottide ja küülikutega, mis ületasid vastavalt ligikaudu 4,3 ja 13 korda inimestel esinenud kokkupuudet, teratogeenseid toimeid ei ilmnenu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Opadry II, kollane, 85F42129, sisaldus:

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 tabletiga läbipaistev blister (aklaar/PVC/alumiinium või PVC/PE/PVDC/alumiinium).

ADENURIC 120 mg turustatakse pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 42, 56, 84 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 21. aprill 2008

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele kokkulepitud ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADENURIC 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (monohüdraadina).
Vt lähemalt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luksemburg

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ADENURIC 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL
PVC/ACLAR/ALUMIINIUM VÕI PVC/PE/PVDC/ALUMIINIUM BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADENURIC 80 mg tabletid
Febuxostatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International O. L. S.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADENURIC 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (monohüdraadina).
Vt lähemalt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luksemburg

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ADENURIC 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL
PVC/ACLAR/ALUMIINIUM VÕI PVC/PE/PVDC/ALUMIINIUM BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADENURIC 120 mg tabletid
Febuxostatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International O. L. S.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADENURIC 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid ADENURIC 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid Febuksostaat

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADENURIC ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADENURICu võtmist
3. Kuidas ADENURICut võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADENURICut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADENURIC ja milleks seda kasutatakse

ADENURICu tabletid sisaldavad toimeainena febüksostaati ja neid kasutatakse podagra raviks, millega kaasneb keemilise aine kusiha (uraadi) ülemäära kõrge tase kehas. Mõnel inimesel koguneb kusiha veres ja selle tase võib olla nii kõrge, et see enam ei lahustu. Sellisel juhul võivad moodustuda liigestes ja neerudes ja nende ümbruses uraadikristallid. Need kristallid võivad põhjustada liigese äkilist tugevat valu, punetust, soojust ja turset (mida nimetatakse podagrahooks). Ravimata jäämisel võivad moodustuda liigestes ja nende ümbruses suuremad ladestused, mida nimetatakse podagrasõlmedeks. Need sõlmed võivad kahjustada liigeseid ja luid.

ADENURICu toime seisneb kusiha happetasemete alandamises. Kusiha happetasemete madalana hoidmisel ADENURICu kasutamisega üks kord päevas peatub kristallide moodustumine ning aja jooksul sümptomid vähenevad. Kusiha happetasemete piisavalt madalana hoidmine piisavalt pika aja jooksul võib ka podagrasõlmi vähendada.

ADENURICu 120 mg tablette kasutatakse ka veres esineva suure kusiha happesisalduse raviks ja ennetamiseks, mis võib tekkida siis, kui te hakkate saama keemiaravi verevähi raviks. Kui tehakse keemiaravi, hävitatakse vähirakud ja veres suureneb vastavalt kusiha happesisaldus, välja arvatud juhul, kui ennetatakse kusiha moodustumist.

ADENURIC on kasutamiseks täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne ADENURIC võtmist

ADENURICut ei tohi võtta

- kui olete febüksostaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ADENURICu võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus, probleeme südamega või insult;
- kui teil on või on olnud neeruhaigusi ja/või tõsine allergiline reaktsioon allopurinoolile (ravim mida kasutatakse podagra ravis)
- kui teil on või on olnud maksahaigusi või kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testide väärtustes.
- kui teil ravitakse Leschi-Nyhani sündroomi (haruldane pärilik seisund, mille korral vere kusi happetas on liiga kõrge) tulemusena tekkinud kõrget kusi happetaset;
- kui teil on kilpnäärme häireid.

Kui teil tekib allergiline reaktsioon ADENURICule, lõpetage selle ravimi võtmine (vt ka lõik 4).

Allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid on järgmised:

- lööve, seal hulgas rasked vormid (nagu villid, sõlmed, sügelevad-, eksfoliatiivsed lööbed), sügelus
- jäsemete ja näo paistetus
- hingamisraskused
- palavik koos suurenenud lümfisõlmedega
- aga ka tõsine eluohtlik allergiline seisund koos südame- ja tsirkulatoorse shokiga.

Teie arst võib otsustada lõpetada alatiseks ravi ADENURICuga

ADENURICu kasutamisel on teatatud harva potentsiaalselt eluohtlikest nahalöövetest (Stevensi-Johnsoni sündroom), mis tekivad kehal algselt punaste sihtmärk tüüpi täppidena või ümarate laikudena, sageli villiga keskel. Võivad tekkida ka haavandid suus, kõris, ninas, genitaalidel ja konjunktiviit (punased ja paistes silmad). Lööve võib areneda laialt levivaks villiliseks või kooruvaks nahaks. Kui teil tekib febüksostaadi kasutamisel Stevensi-Johnsoni sündroom, ei tohi te kunagi alustada ravi ADENURICuga uuesti. Kui teil tekib lööve või kirjeldatud nahasümptomid kontakteeruge koheselt arstiga ja öelge, et kasutate seda ravimit.

Kui teil on hetkel podagrahoog (liigese äkiline tugev valu, hellus, punetus, soojus ja turse), oodake enne ravi esmast alustamist ADENURICuga, kuni podagrahoog leevendub.

Mõnel inimesel võivad teatavate kusi happetaset kontrolli all hoidvate ravimite kasutamise alustamisel podagrahood ägeneda. Ägenemisi ei teki kõigil, kuid ägenemine võib tekkida ka ADENURICu kasutamise ajal ja eriti ravi esimestel nädalatel ja kuudel. Tähtis on jätkata ADENURICu kasutamist ka ägenemise korral, sest ADENURIC avaldab siiski kusi happetaset alandavat toimet. Aja jooksul tekib podagrahooge harvemini ja need on vähem valulikud, kui jätkate ADENURICu kasutamist iga päev.

Arst määrab teile sageli ka muid vajalikke ravimeid, mis aitavad ägenemiste sümptomeid (näiteks liigese valu ja turset) ennetada või ravida.

Väga suure kusi happesisaldusega patsientidel (nt vähi vastu keemiaravi saavatel patsientidel) võib ravi kusi happesisaldust vähendavate ravimitega põhjustada ksantiini kuhjumist kuseteedes koos võimalike kivide tekkega, kuigi seda ei ole täheldatud tuumori lüüsisündroomiga patsientidel, kes saavad ravi ADENURICuga.

Arst võib paluda teha teil vereanalüüsid, et kontrollida, kas teie maks toimib normaalselt.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 eluaastastele lastele kuna ravimi ohutust ja efektiivsust selles eärühmas pole uuritud.

Muud ravimid ja Adenuric

Rääkige oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või võite hakata kasutama mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti tähtis on rääkida arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi aineid sisaldavaid ravimeid, sest neil võib olla ADENURICuga koostoime ja arst võib soovida kaaluda vajalikke meetmeid:

- merkaptopuriin (kasutatakse vähi raviks)
- asatiopriin (kasutatakse immuunvastuse vähendamiseks)
- teofülliin (kasutatakse astma raviks)

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas ADENURIC võib kahjustada sündimata last. ADENURICut ei tohi raseduse ajal kasutada. Ei ole teada, kas ADENURIC võib erituda inimese rinnapiima. ADENURICut ei tohi kasutada, kui te imetate või kavatsete imetada last.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Peate olema teadlik, et teil võib tekkida ravi ajal peapööritus, unisus, ähmane nägemine ja tuimus või kipitustunne ning sellisel juhul te ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

ADENURIC sisaldab laktoosi.

ADENURICu tabletid sisaldavad laktoosi (suhkru liik). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

ADENURIC sisaldab naatriumi.

See ravim sisaldab ühe tableti kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas ADENURICut võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Tavaline annus on üks tablett päevas. Blisterpakendi tagaküljele on märgitud nädalapäevad, et aidata teil kontrollida, kas olete iga päev ühe annuse võtnud.
- Tablette manustatakse suukaudselt ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Podagra

ADENURICut turustatakse kas 80 mg või 120 mg tabletina. Arst otsustab, milline on teile kõige sobivam ravimi tugevus.

Jätkake ADENURICu võtmist iga päev ka sel juhul, kui teil podagra ägenemist või -hooge ei ole.

Suure kusi happesisalduse ennetamine ja ravi vähivastast keemiaravi saavatel patsientidel

ADENURIC on saadaval 120 mg tabletina.

Hakake ADENURICut võtma kaks päeva enne keemiaravi ja jätkake selle võtmist vastavalt oma arsti soovitustele. Tavaliselt on ravi lühiajaline.

80 mg tabletil on poolitusjoon ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist.

Kui te võtate ADENURICut rohkem kui ette nähtud

Juhusliku üleannuse korral küsige nõu arstilt või pöörduge kohalikku erakorralise meditsiiniabi osakonda.

Kui te unustate ADENURICut võtta

Kui te jätate ADENURICu annuse vahele, võtke see niipea, kui see meenub, välja arvatud, kui on juba peaaegu aeg võtta järgmist annust, millisel juhul jätke vahelejäanud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ADENURICu võtmise

Ärge katkestage ADENURICu kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui te ennast paremini tunnete. Kui katkestate ADENURICu kasutamise, võivad teie kusihaigused hakata tõusma ja sümptomid võivad süveneda, kuna uraadikristalle tekib liigestes, neerudes ja nende ümber juurde.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage selle ravimi kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda, kui tekivad järgmised harvad (võivad esineda 1 inimesel 1000-st) kõrvaltoimed, kuna võib järgneda tõsine allergiline reaktsioon:

- anafülaktilised reaktsioonid, ravimi ülitundlikkus (vt ka lõik 2 “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”)
- potentsiaalselt ohtlikud nahalööbed, mida iseloomustavad villide teke ja naha mahakoorumine keha sisepindadelt, kehaõõnsustest nagu suus ja genitaalidel, valulikumad haavandid suus ja genitaalide piirkonnas koos palaviku, kurguvalu ja väsimusega (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalnekrolüüs) või suurenenud lümfisõlmed, maksa suurenenemine, hepatiit (kuni maksapuudulikkuseni), vere valgeliblede arvu tõus (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega – *Dress*) (vt lõik 2).
- generaliseerunud nahalööbed

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel patsiendil 10-st):

- maksafunktsiooni testide kõrvalekalded
- kõhulahtisus
- peavalu
- nahalööve (seal hulgas erinevat tüüpi nahareaktsioonid, palun vaadake all lõik „aeg-ajalt“ ja „harv“)
- iiveldus
- podagrahoo sümptomid
- paikne paistetuse vedeliku peetumise tõttu kudedes (turse)
- peeringlus
- hingeldus
- sügelus
- valu jäsemes, valu lihastes/liigestes
- väsimus

All on loetletud teised kõrvaltoimed, mida pole loetletud ülal.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100-st):

- isu vähenemine, veresuhkru taseme muutus (diabeet), mille sümptom võib olla ülemäärane janu, vere rasvasisalduse tõus, kehakaalu tõus
- suguiha kadumine
- unehäired, unisus
- tuimus, kipitustunne, vähenenud või muutunud tundlikkus (hüpoesteesia, hemiparees või paresteesia), muutunud maitsetundlikkus, vähenenud lõhnatundlikkus (hüposmia)

- EKG kõrvalekalded, ebaregulaarne või kiire pulss, südamepekslemine
- kuumahood või õhetus (nt näo või kaela punetus), vererõhu tõus, verejooks (hemorraagia, seda on täheldatud ainult verehäirete korral keemiaravi saavatel patsientidel)
- köha, hingeldus, ebamugavus või valu rinnus, põletik ninakäigus ja/või kõris (ülemiste hingamisteede infektsioon), bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon
- suukuivus, kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus või kõhupuhitus, ülakõhuvalu, kõrvetised/seedehäire, kõhukinnisus, sagedam roojamine, oksendamine, ebamugavustunne kõhus
- sügelev lööve, nõgeslööve, nahapõletik või naha värvimuutus, väiksed punakad või lillakad täpid nahal, väiksed lamedad punased täpid nahal, lamedad punased laigud nahal, mis on kaetud väikeste muhkudega, lööve, nahapiirkonnad, mis on kaetud punaste täppidega, suurenenud higistamine, öine higistamine, juuste väljalangemine, nahapunetus (erüteem), psoriaas, ekseem, muud liiki nahaseisundid
- lihaskrambid, lihaste nõrkus, bursiit või artriit (liigesepõletik, millega tavaliselt kaasneb valu, turse ja/või jäikus), seljavalu, lihasspasm, lihaste ja/või liigeste jäikus
- vere sisaldumine uriinis, ebanormaalselt sage urineerimine, uriinianalüüsides kõrvalekalded (vere valgutaseme tõus), neerude talitlusvõime vähenemine, kuseteede infektsioon
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus
- sapikivid sapipõies või sapiteedes (kolelitiaas)
- tõusnud kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldus
- muutused vere keemilises koostises või vererakkude või trombotsüütide arvus (vereanalüüsides kõrvalekalded)
- neerukivid
- erektsiooni häired
- kilpnäärme talitluse vähenemine
- ähmane nägemine, nägemise muutus
- kõrvade kumistamine
- vesine nina
- suuhaavandid
- kõhunäärme põletik, mille sagedad sümptomid on kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
- tungiv vajadus urineerida
- valu
- halb enesetunne
- INR-i väärtuse suurenemine
- põrutus
- huule turse

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 1000-st):

- lihaste kahjustus, seisund mis võib harva olla tõsine. See võib põhjustada lihaste probleeme ja eriti kui te samal ajal tunnete end haigena või teil on kõrge palavik, seda võib põhjustada ebanormaalne lihaste kahjustus. Võtke koheselt ühendust oma arstiga, kui te tunnete lihaste valu, tundlikkust või nõrkust.
- naha sügavamate kihtide tõsine paistetus eriti silmade, genitaalide, käte, jalgade või keele ümbruses koos võimaliku kiiresti tekkiva hingamisraskusega
- kõrge palavik koos leetritaolise lööbega, suurenenud lümfisõlmed, maksa suurenemine, hepatiit (kuni maksapuudulikkuseni), suurenenud vere valgeliblede arv (leukotsütoos koos või ilma eosinofiiliata)
- erinevat tüüpi lööbed (nt valgete täppidega, villidega, mis sisaldavad eksudaati, naha mahakoorumisega, leetritaoline lööve), laia levikuga erüteem, nekroos ja bulloosne epidermise ja limaskestast eraldumine, mille tagajärjeks on naha koorumine ja võimalik sepsis (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekrolüüs)
- närvilisus
- janu
- kehakaalu vähenemine, suurenenud isu, kontrollimatu isu vähenemine (anoreksia)
- ebanormaalselt madal vererakkude arv (valged või punased vererakud)

- muutused või uriinihulga vähenemine neerupõletiku tõttu (tubulaarne interstitsiaalne nefriit)
- maksapõletik (hepatiit)
- naha kollasus (ikterus)
- põieinfektsioon
- maksa kahjustus
- suurenenud kreatiinfosfokinaasi tase veres (lihaskahjustuse näitaja)
- südame äkksurm
- väike vere punaliblede arv (aneemia)
- depressioon
- unehäired
- maitsetundlikkuse kadumine
- põletustunne
- vertiigo
- vereringehäire
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- suuhaavandid, suupõletik
- seedetrakti mulgustus
- rotaatormanseti sündroom
- reumaatiline polümüalgia
- kuumatunne
- äkiline nägemise kadu silma arteri ummistumise tõttu

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ADENURICut säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja tablettide blisteril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADENURIC sisaldab

Toimeaine on febüksostaat.

Üks tablett sisaldab 80 mg või 120 mg febüksostaati.

Abiained on:

Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, veevaba kolloidne ränidioksiid.

Õhuke polümeerikate: Opadry II, kollane, 85F42129, sisaldus: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, kollane raudoksiid (E172)

Kuidas ADENURIC välja näeb ja pakendi sisu

ADENURIC õhukese polümeerikattega tabletid on helekollast või kollast värvi ja kapslikujulised. 80 mg õhukese polümeerikattega tablettide ühel küljel on graveering '80' ja teisel poolitusjoon. 120 mg õhukese polümeerikattega tablettide ühel küljel on graveering '120'.

ADENURIC 80 mg ja 120 mg on pakendatud 14 kaupa läbipaistvatesse (Aklaar/PVC/Alumiinium või PVC/PE/PVDC/Alumiinium) blistritesse.

ADENURIC 80 mg ja 120 mg pakendisuurused on 14, 28, 42, 56, 84 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Prantsusmaa

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

GUIDOTTI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +468355933

Italia

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

Κύπρος

GUIDOTTI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teabe selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>