

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Krka 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

- laktoos (monohüdraadina): 73 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Roosakad, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti mõõdud: ligikaudu 16 mm x 8 mm. 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).

Febuxostat Krka on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Febuxostat Krka soovitatav suukaudne annus on 80 mg üks kord ööpäevas toidukordadest sõltumatult. Kui seerumi kusihappesisaldus on 2...4 nädala möödumisel > 6 mg/dl (357 µmol/l), võib kaaluda Febuxostat Krka kasutamist 120 mg üks kord ööpäevas.

Kuna Febuxostat Krka toimib piisavalt kiiresti, võib 2 nädala möödumisel teha uue seerumi kusihappesisalduse analüüsi. Ravi eesmärk on viia seerumi kusihappetase 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).

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Febüksostaadi kasutamise efektiivsust ja ohutust raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh klass C) ei ole uuritud. Soovitatav annus kerge maksakahjustusega patsientidele on 80 mg. Mõõduka

maksakahjustusega patsientide ravi kohta on vähe andmeid.

Lapsed

Febuksostaadi ohutust ja efektiivsust ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Febuxostat Krka't võetakse suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame-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 mittehalvemust võrreldes allopurinooliga.

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

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turuletulekujärgselt on teatatud harva tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sealhulgas eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. 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 kohe 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/šokk, 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 kusihappetasemes mobiliseerivad kudedes ladestunud uraati (vt lõigud 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 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 analüüse (vt lõik 5.1).

Kilpnäärmehäired

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

Abiained

Febüksostat Krka sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta. 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 ksantiinoksüdaasi (XO) inhibeerimisele avalduva toime mehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febüksostaadi XO 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 simulatsiooni analüüsil ning seda kinnitasid ravimi koostoimeuuringu tulemused tervetel vabatahtlikel, kes said ainult 100 mg asatiopriini ja vähendatud annuses asatiopriini (25 mg) kombinatsioonis febüksostaadiga (40 mg või 120 mg).

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

Rosiglitason/CYP2C8

In vitro uuringud on näidanud, et febüksostaat on nõrk CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus tervetele inimestele manustati samaaegselt 120 mg febüksostaati üks kord ööpäevas koos ühekordse 4 mg suukaudse rosiglitasoniga, puudus toime rosiglitasoni farmakokineetikale ja selle metaboliidile N-desmetüülrosiglitasonile, 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 teofülliooni üksikannusega puudub toime teofülliooni farmakokineetikale või ohutusele. Seega üks kord ööpäevas 80 mg febüksostaadi ja teofülliooni samaaegne kasutamine ei vaja erilist ettevaatust. Andmed 120 mg febüksostaadi kohta puuduvad.

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febüksostaadi metabolism sõltub uridiini glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest. Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiid, võivad teoreetiliselt mõjutada febüksostaadi eliminatsiooni. Tervetel uuringus osalejatel kaasnes febüksostaadi ja naprokseeni 250 mg kaks korda ööpäevas 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 kusi happetaset. Samas võib ravi katkestamine indutseeriva ainega suurendada febüksostaadi tasemeid vereplasmas.

Kolhitsiin/indometatsiin/hüdroklorotiasiid/varfariin

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

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

Febüksostaadi annust ei ole vaja kohandada ka selle samaaegsel kasutamisel varfariiniga. Febüksostaadi (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 VII hüübimisfaktori aktiivsust.

Desipramiin/CYP2D6-substraadid

Febuksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete uuringus osalejatega suurenes 120 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas 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. 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 reproduktsiooni uuringutes, annuses 48 mg/kg/ööpäevas, annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3). Febüksostat Krka toime inimese viljakusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Febüksostaadi kasutamisel on esinenud unisust, pearinglust, paresteesiat ja ähmast nägemist. Patsiendid peavad olema auto juhtimisel, masinate kasutamisel või ohtlikes tegevustes osalemisel ettevaatlikud, kuni võivad olla piisavalt kindlad, et Febüksostat Krka nende sooritusvõimet ei kahjusta.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg...300 mg), registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes (uuring FAST: 3001 uuritavat said vähemalt ühe 80 mg kuni 120 mg annuse) ja turuletulekujärgsetes uuringutes on podagrahood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, pearinglus, düspnoe, lööve, kihelus, liigesevalu, lihasevalu, jäsemevalu, 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 kõrvaltoimed, mida esines febüksostaadiga ravitud patsientidel järgmiste esinemissagedustega: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

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> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, hüpotüreooos
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 langus, unetus <u>Harv</u> Närvilisus, meeleolu langus [#] , unehäired [#]
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> Peavalu, pearinglus <u>Aeg-ajalt</u> Paresteesia, hemiparees, letargia [#] , unisus, maitsemuutus, hüpoesteesia, hüposmia <u>Harv</u> Ageusia [#] , põletustunne [#]
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Tinnitus <u>Harv</u> Vertiigo [#]
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 infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon [#] , köha, rinorröa [#]

	<p><u>Harv</u> Pneumoonia[#]</p>
Seedetrakti häired	<p><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[#]</p>
Maksa ja sapiteede häired	<p><u>Sage</u> Maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded^{**} <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*, koletsüstiit[#]</p>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><u>Sage</u> Nahalööve (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud harvem, vt allpool), kihelus <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 epidermaalne nekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödem*, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, eritematoosne lööve, morbilliformne lööve</p>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<p><u>Sage</u> Liigesevalu, lihasevalu, jäsemevalu[#] <u>Aeg-ajalt</u> Artriit, lihaste ja luustiku valu, lihasnõrkus, lihasspasm, lihasjäikus, bursiit, liigese turse[#], seljavalu[#], lihaste ja luustiku jäikus[#], liigesejäikus <u>Harv</u> Rabdomüolüüs*, rotaatormanseti sündroom[#], reumaatiline polümüalgia[#]</p>
Neerude ja kuseteede häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Neerupuudulikkus, nefrolitiaas, hematuuria, pollakiuuria, proteiinuuria, tungiv vajadus urineerida, kuseteede infektsioon[#] <u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*</p>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Erektsioonihäired</p>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p><u>Sage</u> Ödem, väsimus <u>Aeg-ajalt</u> Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, valu[#], halb enesetunne[#] <u>Harv</u> Janu, kuumatunne[#]</p>
Uuringud	<p><u>Aeg-ajalt</u> Vere amülaasi aktiivsuse suurenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinisalduse suurenemine,</p>

	hemoglobiinisalduse vähenemine, vere ureasisalduse suurenemine, vere trigütseriididesalduse suurenemine, vere kolesteroolisalduse suurenemine, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, vere kaaliumisisalduse suurenemine, INR-i väärtuse suurenemine [#] <u>Harv</u> Vere glükoosisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, vere punaliblede arvu vähenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri 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 kontrolliga uuringutes.

Kõrvaltoimed, millest teatati registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvade tšistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadile, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi 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 ekfoliatiivne 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 lõigud 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 preparaadid, kusihappe moodustumist inhibeerivad preparaadid, ATC-kood: M04AA03.

Toimemehhanism

Kusihape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksaantiin → ksantiin → kusihape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-arüülitasooli 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 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, hüpoksaantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Febüksostaadi efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi olulises uuringus (kaks olulist uuringut APEX ja FACT ja lisaks allpool kirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsientidega. Igas 3. faasi olulises uuringus alandas ja säilitas febüksostaat 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 febüksostaadi 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 platseebokontrolliga febüksostaadi uuring (APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n = 134), 80 mg febüksostaati üks kord ööpäevas (n = 267), 120 mg febüksostaati üks kord ööpäevas (n = 269), 240 mg febüksostaati üks kord ööpäevas (n = 134) või allopurinool (300 mg üks kord ööpäevas [n = 258] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinisaldus ravi algul oli ≤1,5 mg/dl, või 100 mg üks kord ööpäevas [n = 10] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinisaldus ravi algul oli >1,5 mg/dl ja ≤2,0 mg/dl). Ohutuse hindamiseks kasutati annust 240 mg febüksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

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

Uuring FACT: Allopurinooli kontrolliga febüksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas (n = 256), febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas (n = 251) või allopurinooli 300 mg üks kord ööpäevas (n = 253).

Uuring FACT näitas nii febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid 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 kusihappetaseme oli <6,0 mg/dl (357 µmol/l)
kolmel viimasel igakuisel visiidil

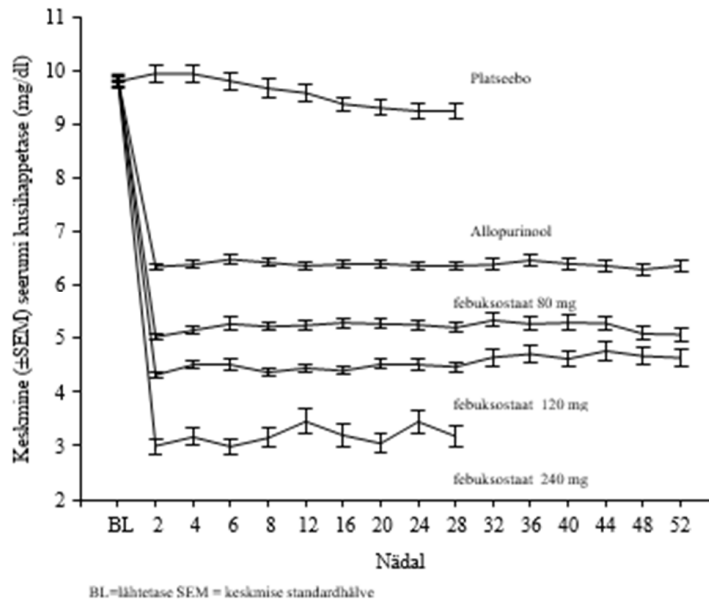
Uuring	Febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas	Febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	Allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas ¹
APEX (28 nädalat)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 nädalat)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Koond- tulemused	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)

¹ koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord ööpäevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli >1,5 ja ≤2,0 mg/dl) või 300 mg üks kord ööpäevas (n = 509).

* p < 0,001 vs. allopurinool, # p < 0,001 vs. 80 mg

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

Joonis 1. Keskmised seerumi kusihappetasemed kombineeritud olulistes 3. faasi uuringutes



Märkus: 509 patsienti kasutasid allopurinooli 300 mg üks kord ööpäevas; 10 patsienti, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli >1,5 ja ≤2,0 mg/dl, kasutasid annust 100 mg üks kord ööpäevas (uuringus APEX 10 patsienti 268-st).

240 mg febüksostaadi annust kasutati febüksostaadi ohutuse hindamiseks soovituslikust annusest kaks korda kõrgema annusena.

Uuring CONFIRMS: uuring CONFIRMS on 3. faasi randomiseeritud, kontrolliga, 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: febüksostaati 40 mg (üks kord ööpäevas) (n = 757), febüksostaati 80 mg (üks kord ööpäevas) (n = 756) või allopurinooli 300/200 mg (üks kord ööpäevas) (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 kusihappetaseme oli viimasel visiidil <6,0 mg/dl (357 μmol/l) oli 45% 40 mg febüksostaadi, 67% 80 mg febüksostaadi ja 42% allopurinooli 300/200 mg puhul.

Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja

Uuringus APEX hinnati ravimi efektiivsust 40 neerukahjustusega patsiendil (st ravi algul seerumi kreatiniinisaldus >1,5 mg/dl ja ≤2,0 mg/dl). Neerukahjustusega uuringus osalejatel, kes randomiseeriti allopurinooli rühma, kasutati maksimaalse annusena 100 mg üks kord ööpäevas. Febüksostaadiga saavutati esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja 44% (80 mg üks kord ööpäevas), 45% (120 mg üks kord ööpäevas) ja 60% (240 mg üks kord ööpäevas) patsientidest, võrreldes 0%-ga allopurinooli 100 mg ööpäevas 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 kusihappetaseme 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. Febüksostaadiga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA <6 mg/dl kolmel viimasel visiidil) 41% (80 mg üks kord ööpäevas), 48% (120 mg üks kord ööpäevas) ja 66% (240 mg üks kord ööpäevas) patsientidest, võrreldes 9%-ga allopurinooli 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA <6 mg/dl viimasel visiidil) kelle kusihappetaseme ravi alguses oli ≥ 10 mg/dl ja keda raviti febüksostaat 40 mg üks kord ööpäevas oli 27% (66/249), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord ööpäevas 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 uuritudel, 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 hood 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 podagrahooge 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 korral 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 jätkuuring patsientidel, kes olid lõpetanud olulise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: Febüksostaati 80 mg (üks kord ööpäevas) (n = 649), febüksostaati 120 mg (üks kord ööpäevas) (n = 292) ja allopurinooli 300/100 mg (üks kord ööpäevas) (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 kusihappetaseme 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 (st rohkem kui 96% patsientidest podagrahoo ravi ei vajanud).

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

FOCUS uuring (TMX-01-005) oli viieaastase kestusega 2. faasi avatud mitmekeskuseline ohutuse jätkuuring patsientidel, kes olid lõpetanud 4-nädalase topeltpimedada febeksostaadi annustamise uuringu TMX-00-004.

Uuringusse kaasati 116 patsienti, kes said esialgu febeksostaat 80 mg (üks kord ööpäevas), 62% polnud annust vaja kohandada, et säilitada sUA <6 mg/dl ja 38% vajasisid annuse kohandamist, et saavutada lõplik stabiilne annus.

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

3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati febeksostaadiga ravitud patsientidel (5,0%) kergeid maksafunktsiooni testide kõrvalekaldeid. Need esinemissagedused sarnanesid allopurinooli kasutamisel esinenud sagedustega (4,2%) (vt lõik 4.4). Pikaajalise ravi ajal febeksostaadiga (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 febeksostaat vs allopurinool kasutanud podagra patsientidel, kellel olid anamneesis rasked kardiovaskulaarsed haigused, sealhulgas: müokardiinfarkt, 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 febeksostaadi annust 40 mg kuni 80 mg (sõltumata neerufunktsioonist) ja allopurinooli 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 müokardiinfarkt, 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 febeksostaadi rühmas 728 päeva (n=3098) ja allopurinooli rühmas 719 päeva (n=3092).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude esmase tulemusnäitaja määr oli febeksostaadi 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 febeksostaadi 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 febeksostaadi 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 suurem määr oli febeksostaadi 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.

Uuring FAST 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 südame-veresoonkonna 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 kusihappesisaldus 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. Uuringu FAST esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaborative*) liitulemusnäitaja 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 raviaegsel (*on-treatment*, OT) lähenemisviisil.

Kokku randomiseeriti uuringus 6128 patsienti, kellest 3063 said febüksostaadi ja 3065 allopurinooli. Esimeses 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 müokardiinfarkt, 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 üldsuremuse suurenemisega, seda nii kõigil patsientidel kui ka patsientide alarühmas, kellel oli uuringu eelselt anamneesis müokardiinfarkt, 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). Kusihappesisaldus vähenes febüksostaatraviga rohkem kui allopurinoolraviga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel uuringus osalejatel suurenesid febüksostaadi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõveraalne 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...8 tundi.

Populatsiooni farmakokineetilisi/farmakodünaamilisi analüüse viidi läbi 211 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga, kelle raviks kasutati febüksostaadi 40...240 mg üks kord ööpäevas. Nende analüüsides hinnatud febüksostaadi farmakokineetilised parameetrid vastavad üldiselt tervetel 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 ööpäevas 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 ööpäevas 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 kusi happes kontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib febüksostaati 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

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 suukaudsest annusest väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatu 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 muutumatu kujul febüksostaadina (12%), toimeaine atsüülglükuroniidina (1%), selle oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (25%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (7%).

Neerukahjustus

Pärast 80 mg febüksostaadi 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 $\mu g \cdot h/ml$) raske neerufunktsiooni häirega rühmas ligikaudu 1,8 korda, tasemeni 13,2 $\mu g \cdot h/ml$. 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 febüksostaadi korduvaid annuseid ei muutunud kerge (Childi-Pugh aste A) või mõõduka (Childi-Pugh klass B) maksakahjustusega patsientidel febüksostaadi ja selle metaboliitide C_{max} ja AUC oluliselt, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh klass C) patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Vanus

Febüksostaadi ja selle metaboliitide kõveraalus pindalal ei täheldatud olulisi muutusi pärast febüksostaadi korduvate suukaudsete annuste manustamist eakatele, võrreldes tervete nooremate uuringus osalejatega.

Sugu

Pärast febüksostaadi 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 lõigud 4.4 ja 4.5).

Kantserogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine

Isastel rottidel leiti kusepõie kasvajate (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 kasvajate sagedus isastel ega emastel hiirtel ega rottidel oluliselt ei suurenenud. Need tulemused leiti tulenevat liikidele omasest puriinide 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 ilmnenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC/PVDC/PVC//Alumiinium): 14, 28, 56 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

14 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/001
28 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/002
56 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/003
84 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28 märts 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 7 detsember 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Krka 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

- laktoos (monohüdraadina): 109 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Pruunikaskollased, kapslikujulised, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti mõõdud: ligikaudu 19 mm x 8 mm. 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).

Hüperurikeemia ennetamine ja ravi täiskasvanud patsientidel, kes saavad kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate raviks ja kellel esineb mõõdukas kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi (TLS) risk.

Febuxostat Krka on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Podagra: Febuxostat Krka soovitatav suukaudne annus on 80 mg üks kord ööpäevas toidukordadest sõltumatult. Kui seerumi kusihappesisaldus on 2...4 nädala möödumisel >6 mg/dl (357 µmol/l), võib kaaluda Febuxostat Krka kasutamist 120 mg üks kord ööpäevas.

Kuna Febuxostat Krka toimib piisavalt kiiresti, võib 2 nädala möödumisel teha uue seerumi kusihappesisalduse analüüsi. Ravi eesmärk on viia seerumi kusihappetase 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: Febuxostat Krka soovitatav suukaudne annus on 120 mg üks kord ööpäevas, sõltumata söögiaegadest.

Ravi Febuxostat Krka'ga tuleb alustada enne tsütotoksilist ravi ja jätkata vähemalt 7 päeva, kuid vastavalt kemoteraapia kestusele võib ravi sõltuvalt kliinilisest otsusest pikendada 9 päevani.

Eakad

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

Neerukahjustus

Ravimi ohutust ning efektiivsust raske 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 (Childi-Pugh klass C) ei ole uuritud.

Podagra: Soovitatav 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 ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Febuxostat Krka't võetakse suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame-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 mittehalemust võrreldes allopurinooliga.

Selle patsientide rühma ravimisel tuleb olla ettevaatlik ja neid 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 kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate raviks ning keda ravitakse febüksostaadiga, tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele jälgida südame-tegevust.

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turuletulekujärgselt on teatatud harva tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sealhulgas eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. 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 kohe 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/šokk ei tohi, febüksostaati sellel 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 kusihappetasemes mobiliseerivad kudedes ladestunud uraati (vt lõigud 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 febüksostaadiga 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 suurenda ja põhjustada rasket toksilisust. Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida, on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annustkuni 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 plasmataaset. Febüksostaadi annuse 120 mg kohta andmed puuduvad.

Maksahäired

Kombineeritud 3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati febüksostaadiga ravitud patsientidel (5,0%) kerget 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 µIU/ml). Febüksostaadi kasutamisel patsientidel, kellel on kilpnäärme funktsioonis muutusi, peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Abiained

Febüksostaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta. 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 ksantiinoksüdaasi (XO) inhibeerimisele avalduva toimemehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febüksostaadi XO inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja müelotoksilisust.

Samaaegsel manustamisel febüksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust 20%-ni või väiksema osani eelnevalt määratud annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

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

Febüksostaadi 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 ööpäevas 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 teofülliooni üksikannusega puudub toime teofülliooni farmakokineetikale või ohutusele. Seega üks kord ööpäevas 80 mg febüksostaadi ja teofülliooni samaaegne kasutamine ei vaja erilist ettevaatust. Andmed 120 mg febüksostaadi kohta puuduvad.

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febüksostaadi metabolism sõltub uridiini glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest.

Glükuronidatsiooni inhibeerivad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiid, võivad teoreetiliselt mõjutada febüksostaadi eliminatsiooni. Tervetel uuringus osalejatel kaasnes febüksostaadi ja naprokseeni 250 mg kaks korda ööpäevas samaaegse kasutamise 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 naprokseeni, 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

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

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

Febüksostaadi annust ei ole vaja kohandada ka selle samaaegsel kasutamisel varfariiniga. Febüksostaadi (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 VII hüübimisfaktori aktiivsust.

Desipramiin/CYP2D6-substraadid.

Febüksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete uuringus osalejatega suurenes 120 mg Febüksostat Krka üks kord ööpäevas 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. 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 febeksostaati kasutada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Febeksostaadi kasutamisel on esinenud unisust, pearinglust, paresteesiat ja ähmast nägemist. Patsiendid peavad olema auto juhtimisel, masinate kasutamisel või ohtlikes tegevustes osalemisel ettevaatlikud, kuni võivad olla piisavalt kindlad, et Febuxostat Krka nende sooritusvõimet ei kahjusta.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Podagra patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg...300 mg), registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes (uuring FAST: 3001 uuritavat said vähemalt ühe 80 mg kuni 120 mg annuse) ja turuletulekujärgsetes uuringutes podagrahood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, pearinglus, düspnoe, lööve, kihelus, liigesevalu, lihasevalu, jäsemevalu, turse ja väsimus. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febeksostaadile, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega ja harvadest südame äkksurma juhtudest.

Kõrvaltoimed on toodud alltoodud tabelis

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, mida esines febeksostaadiga ravitud patsientidel järgmiste esinemissagedustega: sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$) ja harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$).

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> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, hüpotüreos [#]
Silma kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Ähmaselt nägemine <u>Harv</u> Retina 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 langus, unetus <u>Harv</u> Närvilisus, meeleolu langus [#] , unehäired [#]
Närvistüsteemi 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> 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 infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon [#] , 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> Maksafunktsiooni analüüsidest kõrvalekalded** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*, koletsüstiit [#]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Nahalööve, (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud harvem, vt allpool), kihelus <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 epidermaalne nekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni

	sündroom*, angioödeem*, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, eksofoliativne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Sage</u> Liigesevalu, lihasevalu, jäsemevalu [#] <u>Aeg-ajalt</u> Artriit, lihaste ja luustiku valu, lihasnõrkus, lihasspasm, lihasjäikus, 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, 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 amülaasi aktiivsuse suurenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinisalduse suurenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, vere ureasisalduse suurenemine, vere trigütseriidisisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, vere kaaliumisisalduse suurenemine, INR-i väärtuse suurenemine [#] <u>Harv</u> vere glükoosisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, vere punaliblede arvu vähenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri 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 febuksostaadile, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskestade haavanditega ning silma ärritusega.

Ülitundlikkusreaktsioonid febuksostaadile võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltratsioon makulopapuloosne erupatsioon, generaliseerunud või eksofoliativne

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. Soovitatav on podagrahoogude profülaktika (vt lõigud 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 kemoterapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja raviks ja kellel esines keskmine kuni kõrge risk TLS-i tekkeks), esines kõrvaltoimeid ainult 22 patsiendil (6,4%), täpsemalt 11 patsiendil (6,4%) mõlemas ravirühmas. Suurem enamus kõrvaltoimetest olid kas kerge või mõõduka raskusastmega.

Üldiselt ei toonud FLORENCE uuring lisaks eelnevale kogemusele febüksostaadiga 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 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 preparaadid, kusihappe moodustumist inhibeerivad preparaadid, ATC-kood: M04AA03.

Toimemehhanism

Kusihape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksaantiin → ksantiin → kusihape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappetaseme 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, hüpoksaantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Podagra

Febuksostaadi efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi olulises uuringus (kaks olulist uuringut APEX ja FACT) ja lisaks allkirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsientidega. Igas 3. faasi olulises uuringus alandas ja säilitas febüksostaat 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 ($357 \mu\text{mol/l}$). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast febüksostaadi müügiloo 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 platseebokontrolliga febüksostaadi uuring (APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo ($n = 134$), febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas ($n = 267$), febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas ($n = 269$), febüksostaati 240 mg üks kord ööpäevas ($n = 134$) või allopurinool (300 mg üks kord ööpäevas [$n = 258$] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinisaldus ravi algul oli $\leq 1,5$ mg/dl, või 100 mg üks kord ööpäevas [$n = 10$] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinisaldus 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 febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid allopurinooli annuseid 300 mg ($n = 258$) /100 mg ($n = 10$) kasutanud ravirühmaga, seerumi kusihappesisalduse (sUA) vähendamisel alla 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) (vt tabelit 2 ja joonist 1).

Uuring FACT: Allopurinooli kontrolliga febüksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas ($n = 256$), febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas ($n = 251$) või allopurinooli 300 mg üks kord ööpäevas ($n = 253$).

Uuring FACT näitas nii febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid allopurinooli annust 300 mg kasutanud ravirühmaga, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Kokkuvõtte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2:

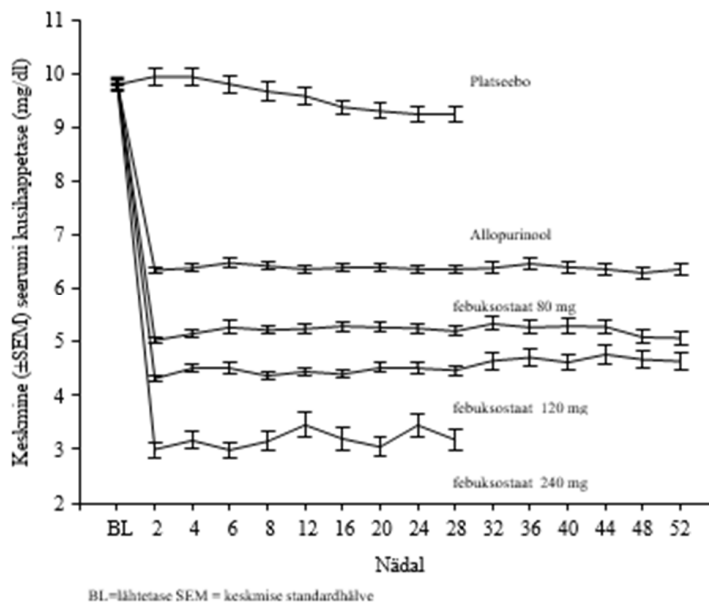
Tabel 2
Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappetase oli $<6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) kolmel viimasel igakuisel visiidil

Uuring	Febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas	Febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	Allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas 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 ööpäevas ($n = 10$: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli $>1,5$ ja $\leq 2,0$ mg/dl) või 300 mg üks kord ööpäevas ($n = 509$).
* $p < 0,001$ vs. allopurinool, # $p < 0,001$ vs. 80 mg

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

Joonis 1. Keskmised seerumi kusihappetasemed kombineeritud olulistes 3. faasi uuringutes



Märkus: 509 patsienti kasutasid allopurinooli 300 mg üks kord ööpäevas; 10 patsienti, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli >1,5 ja ≤2,0 mg/dl, kasutasid annust 100 mg üks kord ööpäevas (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, kontrolliga, 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: febüksostaati 40 mg (üks kord ööpäevas) (n = 757), febüksostaati 80 mg (üks kord ööpäevas) (n = 756) või allopurinooli 300/200 mg (üks kord ööpäevas) (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 kusihappetaseme oli viimasel visiidil <6,0 mg/dl (357 µmol/l) oli 45% 40 mg febüksostaadi, 67% 80 mg febüksostaadi ja 42% allopurinooli 300/200 mg puhul.

Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja

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

Tervetel uuringus osalejatel seerumi kusihappetase kontsentratsiooni 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 kusihappetaseme 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. Febuksostaadiga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA < 6 mg/dl kolmel viimasel visiidil) 41% (80 mg üks kord ööpäevas), 48% (120 mg üks kord ööpäevas) ja 66% (240 mg üks kord ööpäevas) patsientidest, võrreldes 9%-ga allopurinooli 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA < 6 mg/dl viimasel visiidil) kelle kusihappetase ravi alguses oli ≥ 10 mg/dl ja keda raviti febüksostaat 40 mg üks kord ööpäevas oli 27% (66/249), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord ööpäevas 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 uuritudel, 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 hood 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 podagrahooge 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: Febüksostaati 80 mg (üks kord ööpäevas) (n = 649), febüksostaati 120 mg (üks kord ööpäevas) (n = 292) ja allopurinooli 300/100 mg (üks kord ööpäevas) (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 kusihappetase 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 (st 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 ööpäevas) ravi algusest kuni viimase visiidini, kadus algselt kombatav podagraasõlm täielikult.

FOCUS uuring (TMX-01-005) oli viieaastase kestusega 2. faasi avatud mitmekeskuseline ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud 4-nädalase topelpimeda febüksostaadi annustamise

uuringu TMX-00-004.

Uuringusse kaasati 116 patsienti, kes said esialgu febüksostaat 80 mg (üks kord ööpäevas), 62% polnud annust vaja kohandada, et säilitada sUA <6 mg/dl ja 38% vajasisid annuse kohandamist, et saavutada lõplik stabiilne annus.

Iga febüksostaadi annuse korral oli patsientide osakaal, kellel viimasel visiidil seerumi kusi-happe 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 sarnasid 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 samaväärsuuring, mis võrdles kardiovaskulaarseid tagajärgi febüksostaat vs allopurinool kasutanud podagra patsientidel, kellel olid anamneesis rasked kardiovaskulaarsed haigused, sealhulgas: müokardiinfarkt, 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 allopurinooli 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 müokardiinfarkt, 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.

Uuring FAST 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 südame-veresoonkonna 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 kusihappesisaldus 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. Uuringu FAST esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaborative*) liitulemusnäitaja 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 raviaegsel (*on-treatment*, OT) lähenemisviisil.

Kokku randomiseeriti uuringus 6128 patsienti, kellest 3063 said febüksostaadi ja 3065 allopurinooli. Esimeses 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 müokardiinfarkt, 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 üldsuremuse suurenemisega, seda nii kõigil patsientidel kui ka patsientide alarühmas, kellel oli uuringu eelselt anamneesis müokardiinfarkt, 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). Kusihappesisaldus vähenes febüksostaatraviga rohkem kui allopurinoolraviga.

Tuumori lüüsi sündroom

Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust tuumori lüüsi sündroomi ennetamises ja ravis hinnati uuringus FLORENCE (FLO-01). Febüksostaat 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 ööpäevas febüksostaadi manustamist 200...600 mg allopurinooliga 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 algtaasemest kuni 8. päevani seerumi kusihappesisalduse kõveraalne pindala (AUC sUA₁₋₈) ja muutus seerumi kreatiniinisalduses (sC). Uuringusse kaasati 346 hematoloogilise pahaloolumulise kasvajaga patsienti, kes said kemoteraapiat ja kellel esines keskmine või kõrge risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Keskmine AUC sUA₁₋₈ (mg x h/dl) oli febüksostaadi 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 febüksostaadi rühmas alates 24. tunnist ravi alustamisest ja igas ülejäänud ajapunktis oluliselt madalam keskmine seerumi kusihappesisaldus. Olulist erinevust febüksostaadi ja allopurinooli rühmade vahel ei esinenud keskmises seerumi kreatiniini sisalduse muutuses (%) (vastavalt $0,83 \pm 26,98$ febüksostaadi rühmas ja $4,92 \pm 16,70$ allopurinooli rühmas, vähim ruutkeskmiste erinevus: $4,0970$, [95% usaldusvahemik: $-0,6467$; $8,8406$] $p = 0,0903$). Seoses teiseste tulemusnäitajatega ei leitud erinevust laboratoorses TLS-is (8,1% febüksostaadi 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% febüksostaadi 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 febüksostaadi rühmas vastavalt 67,6% ja 6,4% ning allopurinooli rühmas 64,7% ja 6,4%. FLORENCE uuringus näitas febüksostaat võrreldes allopurinooliga paremat kontrolli seerumi kusihappesisalduse üle patsientidel, kes olid kavandatud saama seda ravimit. Febüksostaadi ja rasburikaasi võrdlevaid andmeid ei ole saada.

Febuksostaadi efektiivsust ja ohutust ägeda raske TLS-iga patsientidel (st patsientidel, kellel teised kusihaepesisaldust vähendavad ravimid ei toimi) ei ole kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

Febuksostaat 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 ööpäevas on C_{max} vastavalt ligikaudu 2,8...3,2 µg/ml ja 5,0...5,3 µg/ml. Febuksostaadi tableti absoluutset biosaadavust ei ole uuritud.

Pärast korduvaid suukaudseid 80 mg annuseid üks kord ööpäevas 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 kusihaeppekonsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib febuksostaati manustada toidust sõltumatult.

Jaotumine

Febuksostaadi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni korral (V_{ss}/F) on pärast suukaudseid annuseid 10...300 mg 29 kuni 75 l. Febuksostaat 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 suukaudsest annusest väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatul 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 muutumatul kujul febuksostaadina (12%), toimeaine atsüülglükuroniidina (1%), selle oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (25%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (7%).

Neerukahjustus

Pärast 80 mg febüksostaadi 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 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 febüksostaadi korduvaid annuseid ei muutunud kerge (Childi-Pugh klass A) või mõõduka (Childi-Pugh klass B) maksakahjustusega patsientidel febüksostaadi ja selle metaboliitide C_{max} ja AUC oluliselt, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh klass C) patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Vanus

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

Sugu

Pärast febüksostaadi 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 lõigud 4.4 ja 4.5).

Kantserogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine

Isastel rottidel leiti kusepõie kasvajate (üleminekurakkude papilloom ja kartsinoom) statistiliselt olulist sagemist ainult seoses ksantiini sademega suure annusega rühmas, kus annus oli inimese kokkupuutest ligikaudu 11 korda suurem. Ühtki teist liiki kasvajate sagedus isastel ega emastel hiirtel ega rottidel oluliselt ei suurenenud. Need tulemused leiti tulenevat liikidele omasest puriinide 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 ilmnenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
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

Blister (PVC/PVDC/PVC//Alumiinium): 14, 28, 56 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

14 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/005

28 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/006

56 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/007

84 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/18/1347/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28 märts 2019

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 7 detsember 2023

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
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

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

Febuxostat Krka 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (monohüdraadina).

Lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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 JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

14 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/001

28 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/002

56 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/003

84 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Krka 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Krka 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

febuxostatium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg febuxostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (monohüdraadina).

Lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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 JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

14 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/005

28 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/006

56 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/007

84 õhukese polümeerikattega tabletti EU/1/18/1347/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Krka 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (PVC/PVDC/PVC//AI)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Krka 80 mg tabletid

febuxostatium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (PVC/PVDC/PVC//AI)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Krka 120 mg tabletid

febuxostatium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Febuxostat Krka 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid Febuxostat Krka 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid febuksostaat (*febuxostatium*)

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 haigusnähud 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 Febuxostat Krka ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Febuxostat Krka võtmist
3. Kuidas Febuxostat Krka't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Febuxostat Krka't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Febuxostat Krka ja milleks seda kasutatakse

Febuxostat Krka tabletid sisaldavad toimeainena febüksostaati ja neid kasutatakse podagra raviks, millega kaasneb keemilise aine, kusihappe (uraadi), ülemäära kõrge tase kehas. Mõnel inimesel koguneb kusihape 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 podagrahooiks). Ravimata jäämisel võivad moodustuda liigestes ja nende ümbruses suuremad ladestused, mida nimetatakse podagrasõlmedeks. Need sõlmed võivad kahjustada liigeseid ja luid.

Febuxostat Krka toime seisneb kusihappetasemete alandamises. Kusihappetasemete madalana hoidmisel Febuxostat Krka kasutamisega üks kord ööpäevas peatub kristallide moodustumine ning aja jooksul sümptomid vähenevad. Kusihappetasemete piisavalt madalana hoidmine piisavalt pika aja jooksul võib ka podagrasõlmi vähendada.

Febuxostat Krka 120 mg tablette kasutatakse ka veres esineva kõrge kusihappesisalduse raviks ja ennetamiseks, mis võib tekkida siis, kui te hakkate saama keemiaravi verevähi raviks. Kui tehakse keemiaravi, hävitatakse vähirakud ja veres suureneb vastavalt kusihappesisaldus, välja arvatud juhul, kui ennetatakse kusihappe moodustumist.

Febuxostat Krka on kasutamiseks täiskasvanutele.

2. Mida on vaja teada enne Febuxostat Krka võtmist

Febuxostat Krka't ei tohi kasutada:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Febuxostat Krka võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- 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 kusihaepesisaldus veres on liiga kõrge) tulemusena tekkinud kõrget kusihaepesisaldust;
- kui teil on kilpnäärme häireid.

Kui teil tekib allergiline reaktsioon Febuxostat Krka'le, lõpetage selle ravimi võtmine (vt ka lõik 4). Allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid on järgmised:

- lööve, seal hulgas rasked vormid (nt villid, sõlmed, sügelevad, eksfoliatiivsed lööbed), sügelus;
- jäsemete ja näo paistetused;
- hingamisraskused;
- palavik koos suurenenud lümfisõlmedega;
- aga ka tõsine eluohtlik allergiline seisund koos südameseiskumisega ja vereringešokiga.

Teie arst võib otsustada lõpetada alatiseks ravi Febuxostat Krka'ga.

Febuxostat Krka 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 febuxostaadi kasutamisel Stevensi-Johnsoni sündroom, ei tohi te kunagi alustada ravi Febuxostat Krka'ga uuesti. Kui teil tekib lööve või kirjeldatud nahasümptomid kontakteeruge kohe 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 Febuxostat Krka'ga, kuni podagrahoog leevendub.

Mõnel inimesel võivad teatavate kusihaepetaset kontrolli all hoidvate ravimite kasutamise alustamisel podagrahood ägeneda. Ägenemisi ei teki kõigil, kuid ägenemine võib tekkida ka Febuxostat Krka kasutamise ajal ja eriti ravi esimestel nädalatel ja kuudel. Tähtis on jätkata Febuxostat Krka kasutamist ka ägenemise korral, sest Febuxostat Krka avaldab siiski kusihaepetaset alandavat toimet. Aja jooksul tekib podagrahooge harvemini ja need on vähem valulikumad, kui jätkate Febuxostat Krka 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 kusihaepesisaldusega patsientidel (nt vähi vastu keemiaravi saavatel patsientidel) võib ravi kusihaepesisaldust vähendavate ravimitega põhjustada ksantiini kuhjumist kuseteedes koos võimalike kivide tekkega, kuigi seda ei ole täheldatud tuumori lüüsi sündroomiga patsientidel, kes saavad ravi febuxostaadiga.

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

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele, kuna ravimi ohutust ja efektiivsust ei ole lastel uuritud.

Muud ravimid ja Febuxostat Krka

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti oluline on rääkida arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi aineid sisaldavaid ravimeid, sest neil võib olla Febuxostat Krka'ga koostoime ja arst võib soovida kaaluda vajalike meetmete kasutamist:

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

Rasedus ja imetamine

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

Ei ole teada, kas Febuxostat Krka võib kahjustada sündimata last. Febuxostat Krka't ei tohi raseduse ajal kasutada. Ei ole teada, kas Febuxostat Krka võib erituda inimese rinnapiima. Febuxostat Krka't ei tohi kasutada, kui te imetate või kavatsete imetada last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Febuxostat Krka sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.

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

3. Kuidas Febuxostat Krka't võtta

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

- Tavaline annus on üks tablett ööpäevas. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist.
- Tablette manustatakse suukaudselt ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Podagra

Febuxostat Krka't turustatakse kas 80 mg või 120 mg tabletina. Arst otsustab, milline on teile kõige sobivam ravimi tugevus.

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

Suure kusihappesisalduse ennetamine ja ravi vähivastast keemiaravi saavatel patsientidel

Febuxostat Krka on saadaval 120 mg tabletina.

Hakake Febuxostat Krka't võtma kaks päeva enne keemiaravi ja jätkake selle võtmist vastavalt oma arsti soovitudele. Tavaliselt on ravi lühiajaline.

Kui te võtate Febuxostat Krka't rohkem, kui ette nähtud

Juhusliku üleannuse korral küsige nõu arstilt või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Febuxostat Krka't võtta

Kui teil jäi Febuxostat Krka annus vahele, võtke see niipea, kui see meenub, välja arvatud, kui on juba peaaegu aeg võtta järgmist annust. Sellisel juhul jätkake vahelejäädud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Febuxostat Krka võtmise

Ärge katkestage Febuxostat Krka kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui te ennast paremini tunnete. Kui katkestate Febuxostat Krka kasutamise, võivad teie kusihappetasemed 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 harva esinevad (võivad mõjutada kuni 1 inimest 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 mahakoormine keha sisepindadelt, kehaõõnsustest nagu suus ja genitaalidel, valulikumad haavandid suus ja genitaalide piirkonnas koos palaviku, kurguvalu ja väsimusega (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs) 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.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

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

Teised kõrvaltoimed, mida eespool ei ole loetletud.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 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, ebamugavus või valu rinnus, põletik ninakäigus ja/või kõris (ülemiste hingamisteede infektsioon), bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon;
- suukuivus, kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus või kõhupuhitus, ülakõhuvalu, kõrvetised/seedejäire, kõhukinnisus, sagedam roojamine, oksendamine, ebamugavustunne kõhus;
- sügelev lööve, nõgeslööve, nahapõletik või naha värvimuutus, väiksed punakad või lillakad täpid nahal, väikesed 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, uriinianalüüside kõrvalekalded (vere valgutase tõus), neerude talitlusvõime vähenemine, kuseteede infektsioon;
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus;
- sapikivid sapipõies või sapiteedes (kolelitaas);
- kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse suurenemine veres;

- muutused vere keemilises koostises või vererakkude või trombotsüütide arvus (vereanalüüside kõrvalekalded);
- neerukivid;
- erektsiooni häired;
- kilpnäärme talitluse vähenemine;
- ähmane nägemine, nägemise muutus;
- kõrvade kumisemine;
- vesine nina;
- suuhaavandid;
- kõhunäärme põletik, mille sagedad sümptomid on kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- tungiv vajadus urineerida;
- valu;
- halb enesetunne;
- INR-i väärtuse suurenemine;
- pörotus;
- huule turse.

Harva esinevad 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 kohe 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), vere valgeliblede suurenenud 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 epidermaalne nekrolüüs);
- närvilisus;
- janu;
- kehakaalu vähenemine, suurenenud isu, kontrollimatu isu vähenemine (anoreksia);
- ebanormaalselt väike vereliblede arv (valged või punased verelibled);
- muutused või uriinihulga vähenemine neerupõletiku tõttu (tubulaarne interstitsiaalne nefriit);
- maksapõletik (hepatiit);
- naha kollasus (ikterus);
- põieinfektsioon;
- maksakahjustus;
- suurenenud kreatiinfosfokinaasi tase veres (lihaskahjustuse näitaja);
- südame äkksurm;
- vere punaliblede väike 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 Febuxostat Krka't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil 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 Febuxostat Krka sisaldab

- Toimeaine on febüksostaat.
Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.
Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.
- Teised koostisosad on: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, veevaba kolloidne ränidioksiid ja magneesiumstearaat tableti sisus ning polüvinüülalkohol, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk, kollane raudoksiid (E172) – ainult 120 mg õhukese polümeerikattega tablettides ja punane raudoksiid (E172) – ainult 80 mg õhukese polümeerikattega tablettides.
Vt lõik 2 „Febuxostat Krka sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Febuxostat Krka välja näeb ja pakendi sisu

Febuxostat Krka 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tablett) on roosakad, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti mõõdud: ligikaudu 16 mm x 8 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Febuxostat Krka 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tablett) on pruunikaskollased, kapslikujulised, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti mõõdud: ligikaudu 19 mm x 8 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Febuxostat Krka on saadaval 14, 28, 56 ja 84 õhukese polümeerikattega tablettina blistrites ja karbis. Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

Tootjad

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Tel: + 39 02 3300 8841

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Κύπρος

KI.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Infoleht on viimati uuendatud

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