

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati (*Febuxostatium*).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 236,0 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollane kapslikujuline kaksikkumer tablett (ligikaudu 16 × 7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „FX3”.

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 Viatris on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Kuna Febuxostat Viatris 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 (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole täielikult hinnatud (vt lõik 5.2).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

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

Soovitav 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 uuritud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Febuxostat Viatris't tuleb võtta suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame ja veresoonkonna häired

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

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

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

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turuletulekujärgselt on harva teatatud tõsistest allergilistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist 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 allopurinooli suhtes. Mõnel juhul olid rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid (DRESS sündroom), seotud palaviku, vere, neerude või maksa haaratusega.

Patsiente tuleb teavitada allergiliste ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Ravi febüksostaadiga tuleb kohe lõpetada, kui tekivad tõsised allergilised ülitundlikkusreaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varasemat ravimi võtmise lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud allergiline ülitundlikkusreaktsioon, sh 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 podagrahoo täielikku möödumist. Ravi algul võib esineda podagra ägenemist, kuna muutused seerumi kusi happetasemes 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 patsientidel kasutada.

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febüksostaati ei soovitata kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal merkaptopuriini/asatiopriiniga, kuna febüksostaat inhibeerib ksantiinoksüdaasi, mistõttu võib merkaptopuriini/asatiopriini plasmakontsentratsioon suureneja ja põhjustada rasket toksilisust. Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida, on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

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

Siiratud elunditega patsiendid

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

Teofülliin

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

Febuxostat Viatris' e tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Febuxostat Viatris' e tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriin/asatiopriin

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

Samaaegsel manustamisel febüksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Annuse kohandamine baseerub rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsioonianalüüsil ning seda kinnitasid ravim-ravim koostoime uuringu tulemused tervetel vabatahtlikel, kes said 100 mg ainult asatiopriini ja vähendatud annuses asatiopriini (25 mg) kombinatsioonis febüksostaadiga (40 või 120 mg).

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

Rosiglitason/CYP2C8

In vitro uuringud on näidanud, et febüksostaat on nõrk CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus tervetele uuritavatele 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 uuritavatel, 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 teofülliiniga üksikannusega puudub toime teofülliiniga farmakokineetikale või ohutusele. Seega üks kord ööpäevas 80 mg febüksostaadi ja teofülliiniga samaaegne kasutamine ei vaja erilist ettevaatust. Andmed 120 mg febüksostaadi kohta puuduvad.

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

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

Febuksostaati võib manustada koos naprokseeniga, ilma et 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 taset 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 samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga.

Febüksostaadi annust ei ole vaja kohandada 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 uuritavatega suurenes 120 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas manustamise tulemusena CYP2D6 substraadi desipramiini 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 kuni 48 mg/kg/ööpäevas ei täheldatud annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3). Febüksostaadi toime inimese viljakusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

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

Kõrvaltoimed tabelis

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, mida esines febuksostaadiga 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 ravimi suhtes*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, hüpotüreos [#]
Silma kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Hägune 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, unisus, letargia [#] , maitsetundlikkuse muutus, hüpoesteesia, hüposmia <u>Harv</u> Ageusia [#] , põletustunne
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Tinnitus

	Harv 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> Tsirkulaarne kollaps [#]
Hingamisteede häired	<u>Sage</u> Düspnoe <u>Aeg-ajalt</u> Bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, alumiste hingamisteede infektsioonid [#] , köha, rinorröa [#] <u>Harv</u> Pneumoonia [#]
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Diarröa**, iiveldus <u>Aeg-ajalt:</u> Kõhuvalu, ülakõhuvalu [#] , pingetunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, sage roojamine, kõhupuhitus, ebamugavustunne seedetraktis, suuhaavandid, huulte turse [#] , pankreatiit <u>Harv</u> Seedetrakti mulgustus, stomatiit [#]
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalded** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksakahjustus*, koletsüstiit [#]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Nahalööve (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud harvem, vt allpool), sügelus <u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve, hüperhidroos, alopeetsia, ekseem [#] , erüteem, öine higistamine [#] , psoriaas, sügelev lööve [#] <u>Harv</u> Toksiline epidermaalnekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödeem*, reaktsioon ravimi suhtes koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, (tõsine) generaliseerunud lööve*, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Sage</u> <u>Liigesevalu, lihasevalu, valu jäsemetes[#]</u> <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, proteinuuria, tungiv vajadus urineerida, kuseteede infektsioon [#] <u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Aeg-ajalt</u> Ereksioonihäired
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, vere kreatiniinisalduse 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 hulga vähenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine*
Vigastused, mürgistused ja protseduuride tüsistused	<u>Aeg-ajalt</u> <u>Põrutus</u> [#]

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

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

*** Vt lõik 5.1 podagrahoogude juhtude kohta erinevates 3. faasi randomiseeritud kontrolliga uuringutes.

Kõrvaltoimed, millest teatati registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadeist tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadi suhtes, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskestade haavanditega ning silma ärritusega. Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadi suhtes võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupatsioon, generaliseerunud või ekfoliativne 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 pärast ravi alustamist ja esimeste ravikuude jooksul. Seejärel podagrahoogude sagedus vastavalt aja möödumisele väheneb. 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). Febuksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappetaseme alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febuksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febüksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Terapeutilistel kontsentratsioonidel ei inhibeeri febüksostaat teisi puriinide või pürimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksaantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaatdekarboksülaasi ega puriinnukleosiidfosforülaasi.

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), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 267), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 269), febüksostaat 240 mg 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 tavapärasteid allopurinooli annuseid 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) kasutanud ravirühmaga, seerumi kusihappesisalduse (sUA) vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l) (vt tabel 2 ja joonis 1).

Uuring FACT: allopurinooli kontrolliga febüksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: febüksostaat 80 mg

üks kord ööpäevas (n = 256), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 251) või allopurinool 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 tavapärasest 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

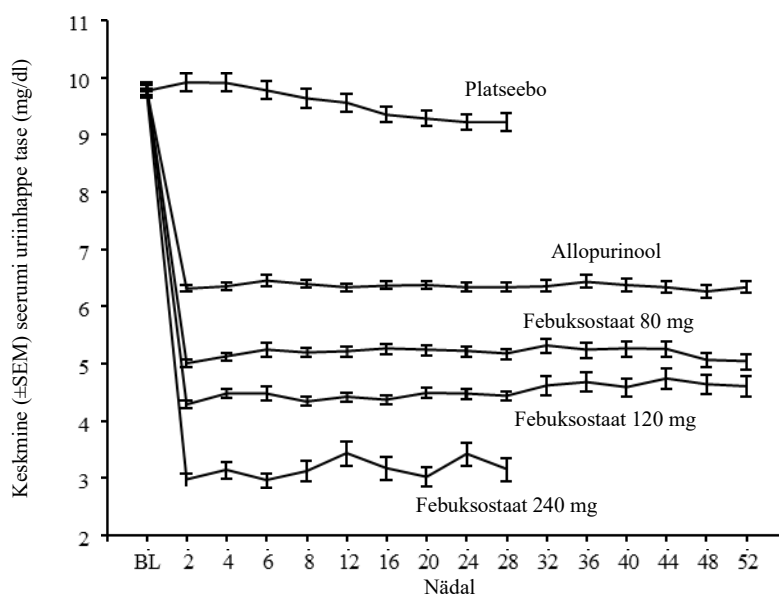
Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappesisaldus oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) kolmel viimasel igakuisel visiidil

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 kreatiniinisaldus 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

Febüksostaat 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 pöördelise 3. faasi uuringu iga ravirühma keskmised seerumi kusihappetasemed aja jooksul.

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



BL = algtaase, SEM = keskmise standardviga

Märkus: 509 patsienti kasutasid allopurinooli 300 mg üks kord ööpäevas; 10 patsienti, kelle seerumi kreatiniinitase 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: febüksostaat 40 mg (üks kord ööpäevas) (n = 757), febüksostaat 80 mg (üks kord ööpäevas) (n = 756) või allopurinool 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 kusihappetase 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 (s.t 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 uuritavatel seerumi kusihappes kontsentratsiooni protsentuaalse alanemise kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud olenemata nende neerufunktsioonist (normaalse neerufunktsiooniga rühmas 58% ja raske neerude funktsioonihäirega rühmas 55%).

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

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

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul sUA ≥ 10 mg/dl. Febüksostaadiga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA < 6,0 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 < 6,0 mg/dl viimasel visiidil), kelle kusihappe tase ravi alguses oli ≥ 10 mg/dl ja kes said febüksostaati 40 mg üks kord ööpäevas, oli 27% (66/249), febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas, oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord ööpäevas, oli 31% (72/230).

Kliinilised tulemused: podagrahoov ravi vajanud patsientide osakaal

APEX uuring: 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febüksostaadi ravigrupis (36%) ravi prodagrahoov vastu, võrreldes febüksostaadi 80 mg-ga (28%), allopurinool 300 mg (23%) ja platseebo korral (20%). Profülaktika kestel hooge tugevnes ja seejärel hakkas aja jooksul järk-järgult vähenema. 46% kuni 55% uuritavatest said 8. nädala ja 28. nädala vahel ravi podagrahoov vastu. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (24...28. nädal) oli podagrahooge 15% (febüksostaat 80 mg ja 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 prodagrahoov vastu, võrreldes nii febüksostaadi 80 mg (22%) kui allopurinooli 300 mg ravigrupiga (21%). Pärast 8-nädalast raviperioodi hood tugevnesid, misjärel aja jooksul järg-järgult vähenesid (64% and 70% uuritavatest, kes said ravi podagrahoov vastu nädalatel 8 kuni 52). Uuringu 4 viimase nädala jooksul (49...52. nädal) täheldati podagrahoogusid 6...8% (febüksostaat 80 mg ja 120 mg) ja 11% (allopurinool 300 mg) puhul.

Podagrahoo ravi vajavate uuringus osalejate osakaal (uuringud APEX ja FACT) oli arvuliselt väiksem rühmades, kus saavutati pärast ravi algust keskmine seerumi kusihappe tase < 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 (1. päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febüksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febüksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud erinevust patsientide osakaalus, kes vajasid ravi podagrahoo vastu.

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 olulise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 649), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 292) ja allopurinool 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 kusihappe tase aja jooksul säilis (s.t. 91%-l ja 93%-l patsientidest, keda esialgselt raviti vastavalt 80 mg ja 120 mg febüksostaadiga, oli sUA < 6 mg/dl 36. kuul).

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

46%-l ja 38%-l patsientidest, kes said stabiilset ravi vastavalt 80 mg või 120 mg febüksostaadiga üks kord ööpäevas ravi algusest kuni viimase visiidini, kadus algselt kombatav podagrasõlm täielikult.

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

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

Iga febüksostaadi annuse korral oli patsientide osakaal, kellel oli viimasel visiidil seerumi kusihappe tase < 6,0 mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$), üle 80% (81...100%).

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

Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud

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

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

Tulemusnäitajad (esmane ja teisene) analüüsiti ravikavatsuse (ITT) analüüsi 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 oli 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; riskitiheduste suhe [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; riskitiheduste suhe [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; riskitiheduste suhe [HR] 0,93; 95% usaldusvahemik [CI] 0,72...1,21), mittefataalne insult (2,3% vs. 2,3% patsientidest; riskitiheduste suhe [HR] 1,01; 95% usaldusvahemik [CI] 0,73...1,41) ja erakorraline revaskularisatsioon ebastabiilse stenokardia tõttu (1,6% vs. 1,8% patsientidest; riskitiheduste suhe [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; riskitiheduste suhe [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 määrad olid febüksostaadi ja allopurinooli puhul võrreldavad.

FAST-uuring oli prospektiivne, randomiseeritud, avatud, pimendatud tulemusnäitajatega uuring, milles kroonilise hüperurikeemia (seisundid, mille korral uraatide ladestus oli juba tekkinud) ja südame-veresoonkonna riskiteguritega patsientidel (st 60-aastased ja vanemad patsiendid ning vähemalt ühe muu südameveresoonkonna riskiteguriga patsiendid) võrreldi febüksostaadi südame-veresoonkonna ohutuse profiili allopurinooliga. Uuringusse sobivad patsiendid said enne randomiseerimist ravi allopurinooliga ning arsti kliinilise otsuse, EULAR-i soovitude ja heakskiidetud annustamise kohaselt oli vajaduse korral lubatud annuse kohandamine. Sissejuhatava allopurinooliga ravi faasi lõpus randomeeriti 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. FAST-uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaborative*) liittulemusnäitaja hulka kuuluva sündmuseni, mis hõlmas järgmist: i) hospitaliseerimine surmaga mittelõppenud südameinfarkti / positiivsete biomarkeritega ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) tõttu, ii) surmaga mittelõppenud ajuinsult, iii) surm südame-veresoonkonna sündmuse tõttu. Esmane analüüs põhines raviaegsel (*on-treatment*, OT) lähenemisviisil.

Kokku randomiseeriti uuringusse 6 128 patsienti, kellest 3 063 said febüksostaadi ja 3 065 allopurinooli.

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel uuritavatel 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 kuni 8 tundi.

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

Imendumine

Febüksostaat imendub kiiresti (t_{max} 1,0...1,5 h) ja hästi (vähemalt 84%). Pärast ühekordset või korduvat suukaudset annust 80 ja 120 mg üks kord 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 söögiga vähenes C_{max} vastavalt 49% ja 38% võrra ja AUC 18% ja 16% võrra. Siiski ei täheldatud uuringutes kliiniliselt olulist muutust seerumi kusihappekontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib febüksostaati manustada toidust sõltumatult.

Jaotumine

Febüksostaadi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni korral (V_{ss}/F) on pärast suukaudseid 10...300 mg annuseid 29...75 l. Febüksostaat seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 99,2% ulatuses ning on 80 mg ja 120 mg annustega 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. Kindlaks on määratud neli farmakoloogiliselt aktiivset hüdroksüülmetaboliiti, millest kolme esineb inimese vereplasmas. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosomidega näitasid, et neid oksüdatiivseid metaboliite moodustavad eelkõige CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 või CYP2C9 ning febüksostaatglükuronidi moodustavad eelkõige UGT 1A1, 1A8, ja 1A9.

Eritumine

Febüksostaat eritub nii maksa kui ka neerude kaudu. Pärast ^{14}C -märgistusega febüksostaadi 80 mg suukaudsest annusest väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatul kujul febüksostaadina (3%), toimeaine atsüülglükuroniidina (30%), selle teadaolevate oksüdatiivsete metaboliitide ja nende

konjugaatidena (13%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (3%). Lisaks uriiniga eritumisele väljus ligikaudu 45% annusest roojaga 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 rühmas võrreldes (7,5 µg·h/ml) raske neerufunktsiooni häirega rühmas ligikaudu 1,8 korda tasemeni 13,2 µg·h/ml. Aktiivsete metaboliitide C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt kuni 2- ja 4-kordselt. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole siiski annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

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

Vanus

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

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 kasvaja (üleminekurakkude papilloom ja kartsinoom) statistiliselt olulist sagemist ainult seoses ksantiini sademega suure annusega rühmas, kus annus oli inimese ekspositsioonist ligikaudu 11 korda suurem. Ühtki teist liiki kasvaja sagedus isastel ega emastel hiirtel ega rottidel oluliselt ei suurenenud. Need tulemused leiti tulenevat liikidele omasest puriini metabolismist ja uriini koostisest ning 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/ööpäevas isaste ja emaste rottide viljakust ja paljunemisvõimet ei mõjuta.

Febuksostaadi 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 ekspositsioonist ligikaudu 4,3 korda suuremad. Teratoloogilistes uuringutes tiinete rottide ja küülikutega annuste juures, mis ületasid vastavalt ligikaudu 4,3 ja 13 korda inimeste ekspositsiooni, teratogeenseid toimeid ei ilmnenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Hüdrosüpropüütselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Talk

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Etüütselluloos
Kollane raudoksiid (E172)
Triatsetiin
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

(PVC/oPA/Alu)/alumiiniumist (lisatud desikant) blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 84 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28, 84 tabletti, ja perforatsiooniga üksikannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 × 1 tabletti.

(oPA/Alu/PVC)/Alu blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 42, 84 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28, 84 tabletti, ja perforatsiooniga üksikannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti, ning mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (2 pakendit, kummaski 42) tabletti.

Desikandiga polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga HDPE pudel, mis sisaldab 28 või 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. juuni 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. veebruar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati (*Febuxostatium*).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 354,0 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollane kapslikujuline kaksikkumer tablett (ligikaudu 18 × 8 mm), mille ühele küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „FX4”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Febuxostat Viatris on näidustatud hüperurikeemia ennetamiseks ja raviks täiskasvanud patsientidel, kes saavad kemoterapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate raviks ja kellel esineb mõõdukas kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi (TLS) risk.

Febuxostat Viatris on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Podagra

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

Kuna Febuxostat Viatris 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 Viatris’*e* soovitatav suukaudne annus on 120 mg üks kord ööpäevas sõltumata söögiaegadest.

Ravi Febuxostat Viatris’*ega* tuleb alustada 2 päeva enne tsütotoksilist ravi ja jätkata vähemalt 7 päeva, kuid vastavalt kemoterapia 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 (Child Pugh klass C) ei ole uuritud.

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

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Febuxostat Viatris't tuleb võtta 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 ja veresoonehaigused

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-veresoonehaiguste sündmusi.

Samas näitas febüksostaat järgmises registreerimisjärgses uuringus (FAST) surmaga lõppenud ja surmaga mittelõppenud südame-veresoonehaiguste osas mittehulvemust võrreldes allopurinooliga.

Selle patsientide rühma ravimisel tuleb olla ettevaatlik ja selliseid patsiente tuleb regulaarselt jälgida.

Täpsemad andmed febüksostaadi südame-veresoonehaiguste 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 kasvajate raviks ning keda ravitakse febüksostaadiga, tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele jälgida südame tegevust.

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turuletulekujärgselt on harva teatatud tõsistest allergilistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist 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 allopurinooli suhtes. Mõnel juhul olid rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid (DRESS sündroom), seotud palaviku, vere, neerude või maksa haaratusega.

Patsiente tuleb teavitada allergiliste ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Ravi febüksostaadiga tuleb kohe lõpetada, kui tekivad tõsised allergilised ülitundlikkusreaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varasemat ravimi võtmise lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud allergiline ülitundlikkusreaktsioon, sh 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 sündroom), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis tõusta harvadel juhtudel nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma. Seda ei ole febüksostaadiga täheldatud pöördelistes uuringutes tuumori lüüsi sündroomi korral. Kuna kogemus febüksostaadiga puudub, ei ole selle kasutamine Leschi-Nyhani sündroomiga patsientidel soovitatav.

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febüksostaati ei soovitata kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal merkaptopuriini/asatiopriiniga, kuna febüksostaat inhibeerib ksantiinoksüdaasi, mistõttu võib merkaptopuriini/asatiopriini plasmakontsentratsioon suureneja ja põhjustada rasket toksilisust. Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida, on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

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

Siiratud elunditega patsiendid

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

Teofülliin

80 mg febeksostaadi ja üksikannusena 400 mg teofülliooni samaaegne manustamine tervetele uuritavatele ei näidanud mingisuguseid farmakokineetilisi koostoimeid (vt lõik 4.5). Febeksostaati annuses 80 mg võib kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal teofülliiniga, ilma, et see suurendaks teofülliooni plasmataset.

Febeksostaadi annuse 120 mg kohta andmed puuduvad.

Maksahäired

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

Kilpnäärmehäired

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

Abiained

Febuxostat Viatrix'e tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Febuxostat Viatrix'e tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febeksostaadi XO inhibeerimisele avalduva toime mehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febeksostaadi XO-d inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja müelotoksilisust.

Samaaegsel manustamisel febeksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Annuse kohandamine baseerub rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsioonianalüüsil ning seda kinnitasid ravim-ravim koostoime uuringu tulemused tervetel vabatahtlikel, kes said 100 mg ainult asatiopriini ja vähendatud annuses asatiopriini (25 mg) kombinatsioonis febeksostaadiga (40 või 120 mg).

Febeksostaadi ja muu tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud.

Tuumori lüüsi sündroomi pöörangulises uuringus manustati 120 mg febeksostaati ööpäevas patsientidele, kellel kasutati erinevaid kemoterapia raviskeeme, sealhulgas monoklonaalseid 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 febeksostaat on nõrk CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus tervetele uuritavatele manustati samaaegselt 120 mg febeksostaati 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 uuritvatel, 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 glükoronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest. Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiidid, võivad teoreetiliselt mõjutada febüksostaadi eliminatsiooni. Tervetel uuritvatel kaasnes febüksostaadi ja naprokseeni 250 mg kaks korda ööpäevas samaaegse kasutamisega febüksostaadi ekspositsiooni suurenemine (C_{max} 28%, AUC 41% ja $t_{1/2}$ 26%). Kliinilistes uuringutes ei seostatud naprokseeni ega teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite/Cox-2 inhibiitorite kasutamist kõrvalnähtude kliiniliselt olulise sagenemisega.

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

Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

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

Febüksostaadi annust ei ole vaja kohandada 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 uuritvatega suurenes 120 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas manustamise tulemusena CYP2D6 substraadi desipramiini kõveraalune pindala keskmiselt 22% võrra, mis näitab febüksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeervat 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 otsesest 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 kuni 48 mg/kg/ööpäevas ei täheldatud annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3). Febüksostaadi toime inimese viljakusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõte ohutusprofiilist

Podagra patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg kuni 300 mg), registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes (FAST-uuring: 3 001 uuritavat said vähemalt ühe 80 mg või 120 mg annuse) ja turuletulekujärgsetes uuringutes podagrahood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, pearinglus, düspnoe, lööve, sügelus, liigesevalu, lihasevalu, valu jäsemetes, turse ja väsimus. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadi suhtes, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega, ja harvadest südame äkksurma juhtudest.

Kõrvaltoimed 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 $< 1/1000$).

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 ravimi suhtes*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, hüpötüreos [#]
Silma kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Hägune 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, unisus, letargia [#] , maitsetundlikkuse muutus, 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 EKG-l, 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> <u>Düspnoe</u> <u>Aeg-ajalt</u> Bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, alumiste hingamisteede infektsioonid [#] , köha, rinorröa [#] <u>Harv</u> Pneumoonia [#]
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Diarröa**, iiveldus <u>Aeg-ajalt:</u> Kõhuvalu, ülakõhuvalu [#] , pingetunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, sage roojamine, kõhupuhitus, ebamugavustunne seedetraktis, suuhaavandid, huulte turse [#] , pankreatiit <u>Harv</u>

	Seedetrakti mulgustus [#] , stomatiit [#]
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalde ^{**} <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksakahjustus*, koletsüstiit [#]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Nahalööve, (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud harvem, vt allpool), sügelus <u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve, hüperhidroos, alopeetsia, ekseem [#] , erüteem, öine higistamine [#] , psoriaas, sügelev lööve [#] <u>Harv</u> Toksiline epidermaalnekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödeem*, reaktsioon ravimi suhtes koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, (tõsine) generaliseerunud lööve*, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Sage</u> <u>Liigesevalu, lihasevalu, valu jäsemetes[#]</u> <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, proteinuuria, tungiv vajadus urineerida, kuseteede infektsioon [#] <u>Harv</u> Tubulaarne interstiitsiaalne 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, vere kreatiiniisisalduse suurenemine, hemoglobiiniisisalduse vähenemine, vere ureasisalduse suurenemine, vere trigütseriidisisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, vere kaaliumi sisalduse suurenemine, INR-i väärtuse suurenemine [#] <u>Harv</u> vere glükoosisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, vere punaliblede hulga

	vähenev, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine*
Vigastused, mürgistused ja protseduuride tüsistused	<u>Aeg-ajalt</u> <u>Põrutus</u> [#]

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

** Ravist tingitud mittenakkuslikku diarröad ja kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsid kombineeritud 3. faasi uuringutes, esineb sagedamini patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kolhitsiini

*** Vt lõik 5.1 podagrahoogude juhtude kohta erinevates 3. faasi randomiseeritud kontrolliga uuringutes.

Kõrvaltoimed, millest teatati registreerimisjärgsetes ohutusuuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadest tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadi suhtes, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskestade haavanditega ning silma ärritusega.

Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadi suhtes võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupsioon, generaliseerunud või ekfoliativne 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 pärast ravi alustamist ja esimeste ravikuude jooksul. Seejärel podagrahoogude sagedus vastavalt aja möödumisele väheneb. Soovitav on podagrahoogude profülaktika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tuumori lüüsi sündroom

Ohutusprofili kokkuvõte

Randomiseeritud topeltpimedas III faasi pöördelises 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), koges kõrvaltoimeid ainult 22 patsienti (6,4%), täpsemalt 11 patsienti (6,4%) kummaski ravirühmas. 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 müügiloo 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). Febuksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappetaseme alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febuksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febüksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Terapeutilistel kontsentratsioonidel ei inhibeerib febüksostaat teisi puriinide või pürimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksaantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Podagra

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), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 267), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 269), febüksostaat 240 mg 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 tabel 2 ja joonis 1).

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

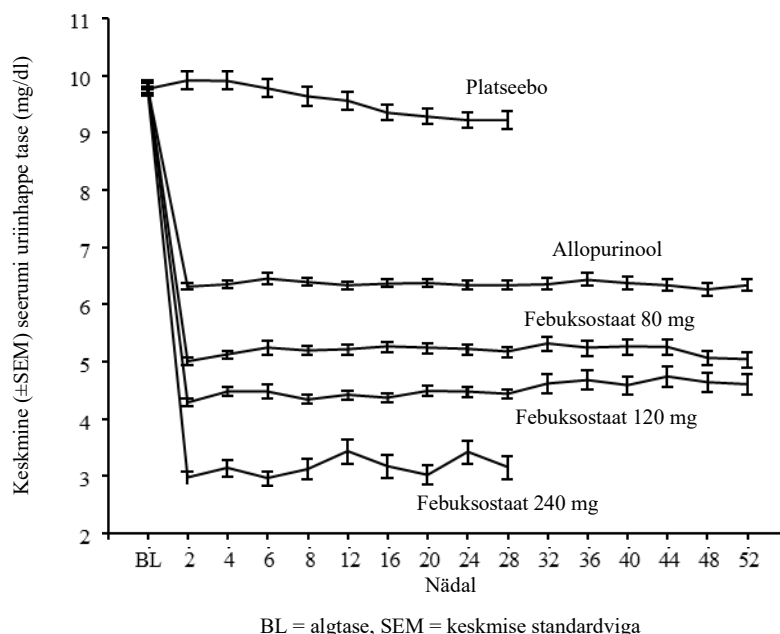
Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappesisaldus oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) kolmel viimasel igakuisel visiidil

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 kreatiniinisaldus 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

Febüksostaat 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 pöördelise 3. faasi uuringu iga ravirühma keskmised seerumi kusihappetasemed aja jooksul.

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



Märkus: 509 patsienti kasutasid allopurinooli 300 mg üks kord ööpäevas; 10 patsienti, kelle seerumi kreatiniinitase 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: febüksostaat 40 mg (üks kord ööpäevas) (n = 757), febüksostaat 80 mg (üks kord ööpäevas) (n = 756) või allopurinool 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 kusihappetase 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 (s.t 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 uuritavatel seerumi kusihappes 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 kusihappe taseme langetamisel < 6 mg/dl tasemele võrreldes allopurinooli 300 mg/200 mg puhul patsientidel, kel oli podagra koos kaasuva 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 < 6,0 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 < 6,0 mg/dl viimasel visiidil), kelle kusihappe tase ravi alguses oli ≥ 10 mg/dl ja kes said febüksostaati 40 mg üks kord ööpäevas, oli 27% (66/249), febüksostaati 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 podagrahoo vastu, võrreldes febüksostaadi 80 mg-ga (28%), allopurinool 300 mg (23%) ja platseebo korral (20%). Profülaktika kestel hoog tugevnes ja seejärel hakkas aja jooksul järk-järgult vähenema. 46% kuni 55% uuritavatest said 8. nädala ja 28. nädala vahel ravi podagrahoo vastu. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (24...28. nädal) oli podagrahooge 15% (febüksostaat 80 mg ja 120 mg), 14% (allopurinool 300 mg) ja 20% (platseebo) puhul.

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

Podagrahoo ravi vajavate uuringus osalejate osakaal (uuringud APEX ja FACT) oli arvuliselt väiksem rühmades, kus saavutati pärast ravi algust keskmine seerumi kusihappe tase < 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 (1. päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febüksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febüksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud erinevust patsientide osakaalus, kes vajasid ravi podagrahoo vastu.

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 olulise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 649), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 292) ja allopurinool 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 kusihappe tase aja jooksul säilis (s.t. 91%-l ja 93%-l patsientidest, keda esialgselt raviti vastavalt 80 mg ja 120 mg febüksostaadiga, oli sUA < 6 mg/dl 36. kuul).

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

46%-l ja 38%-l patsientidest, kes said stabiilset ravi vastavalt 80 mg või 120 mg febüksostaadiga üks kord ööpäevas ravi algusest kuni viimase visiidini, kadus algselt kombatav podagrasõlm täielikult.

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

Iga febüksostaadi annuse korral oli patsientide osakaal, kellel oli viimasel visiidil seerumi kusihappe tase < 6,0 mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$), üle 80% (81...100%).

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

Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud

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

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

Tulemusnäitajaid (esmane ja teisene) analüüsi ravikavatsuse (ITT) analüüsi 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 oli 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; riskitiheduste suhe [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; riskitiheduste suhe [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; riskitiheduste suhe [HR] 0,93; 95% usaldusvahemik [CI] 0,72...1,21), mittefataalne insult (2,3% vs. 2,3% patsientidest; riskitiheduste suhe [HR] 1,01; 95% usaldusvahemik [CI] 0,73...1,41) ja erakorraline revaskularisatsioon ebastabiilse stenokardia tõttu (1,6% vs. 1,8% patsientidest; riskitiheduste suhe [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; riskitiheduste suhe [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 määrad olid febüksostaadi ja allopurinooli puhul võrreldavad.

FAST-uuring oli prospektiivne, randomiseeritud, avatud, pimendatud tulemusnäitajatega uuring, milles kroonilise hüperurikeemia (seisundid, mille korral uraatide ladestus oli juba tekkinud) ja südame-veresoonkonna riskiteguritega patsientidel (st 60-aastased ja vanemad patsiendid ning vähemalt ühe muu südameveresoonkonna riskiteguriga patsiendid) võrreldi febüksostaadi südame-veresoonkonna ohutuse profiili allopurinooliga. Uuringusse sobivad patsiendid said enne randomiseerimist ravi allopurinooliga ning arsti kliinilise otsuse, EULAR-i soovitude ja heakskiidetud annustamise kohaselt oli vajaduse korral lubatud annuse kohandamine. Sissejuhatava allopurinooliga ravi faasi lõpus randomiseeriti patsiendid, kelle seerumi 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. FAST-uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaborative*) liittulemusnäitaja hulka kuuluva sündmuseni, mis hõlmas järgmist: i) hospitaliseerimine surmaga mittelõppenud südameinfarkti / positiivsete biomarkeritega ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) tõttu, ii) surmaga mittelõppenud ajuinsult, iii) surm südame-veresoonkonna sündmuse tõttu. Esmane analüüs põhines raviäegsel (*on-treatment*, OT) lähenemisviisil.

Kokku randomiseeriti uuringusse 6128 patsienti, kellest 3063 said febüksostaadi ja 3065 allopurinooli.

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

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

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

Tuumori lüüsi sündroom

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 pöördeline uuring, milles võrreldi 120 mg üks kord ööpäevas febüksostaadi manustamist 200...600 mg allopurinooli ööpäevas [keskmine allopurinooli annus (\pm standardhälve): $349,7 \pm 112,90$ mg] manustamisega seerumi kusihappesisalduse kontrollimise seisukohast. Sobivad patsiendid pidid olema kandidaadid allopurinooliga raviks või mitte ravitud rasburikaasiga. Esmasteks tulemusnäitajateks olid algtasemest kuni 8. päevani seerumi kusihappesisalduse kõveraalne pindala (AUC sUA₁₋₈) ja muutus seerumi kreatiniinisalduses (sC).

Uuringusse kaasati 346 hematoloogilise pahaloomulise kasvajaga patsienti, kes said kemoteraapiat ja kellel esines keskmine või kõrge risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Keskmine AUC sUA₁₋₈ (mg \times 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 teiste 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% vs. 6,4% ning allopurinooli rühmas 64,7% vs. 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. Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust ägeda raske TLS-iga patsientidel (s.t patsientidel, kellel teised kusihappesisaldust vähendavad ravimid ei toimi) ei ole välja selgitatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel uuritavatel 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 kuni 8 tundi.

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

Imendumine

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

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

Jaotumine

Febüksostaati jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni korral (V_{ss}/F) on pärast suukaudseid 10...300 mg annuseid 29...75 l. Febüksostaat seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 99,2% ulatuses ning on 80 mg ja 120 mg annustega 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. Kindlaks on määratud 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 eritub nii maksa kui ka neerude kaudu. Pärast ^{14}C -märgistusega febüksostaadi 80 mg suukaudsest annusest väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatul kujul febüksostaadina (3%), toimeaine atsüülglükuroniidina (30%), selle teadaolevate oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (13%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (3%). Lisaks uriiniga eritumisele väljus ligikaudu 45% annusest roojaga muutumatul kujul febüksostaadina (12%), toimeaine atsüülglükuroniidina (1%), selle oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (25%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (7%).

Neerukahjustus

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

Vanus

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

Sugu

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Rottide farmakokineetilised modelleerimise ja simulatsiooni andmed viitavad, et samaaegsel manustamisel febuksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini kliinilist annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt 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 ekspositsioonist 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 need ei ole asjakohased kliinilisel kasutamisel.

Standardsed genotoksilisuse analüüsid ei näidanud febuksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

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

Febuksostaadi 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 ekspositsioonist ligikaudu 4,3 korda suuremad. Teratoloogilistes uuringutes tiinete rottide ja küülikutega annuste juures, mis ületasid vastavalt ligikaudu 4,3 ja 13 korda inimeste ekspositsiooni, teratogeenseid toimeid ei ilmnenu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Hüdroksüpropüültselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Talk

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Etüültselluloos

Kollane raudoksiid (E172)
Triatsetiin
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

(PVC/oPA/Alu)/alumiiniumist (lisatud desikant) blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 84 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28, 84 tabletti, ja perforeeritud üksikuannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 × 1 tabletti.

(oPA/Alu/PVC)/Alu blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 42, 84 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28, 84 tabletti, ja perforeeritud üksikuannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti, ning mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (2 pakendit, kummaski 42) tabletti.

Desikandiga polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga HDPE pudel, mis sisaldab 28 või 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024

EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. juuni 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. veebruar 2022

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 VASTUTAVAD TOOTJAD**
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
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

VÄLINE PAPPKARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid)

[Blisterpakendid]

14 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

28 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

42 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

84 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend) (tabletid)

84 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend) (tabletid)

[Pudelid]

28 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

84 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

[Ainult pudelid]

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

[Ainult pudelid]

Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

Avamiskuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Viatrix 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}

SN {number}

NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 84 (2 pakendit, kummaski 42) õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST 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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Viartis 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEMINE KARP (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Viartis 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid)

28 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)
84 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

[Ainult kalenderblistritele]:

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatrix 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid)

[Blisterpakendid]

14 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

28 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

42 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

84 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend) (tabletid)

84 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend) (tabletid)

[Pudelid]

28 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

84 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

[Ainult pudelid]

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

[Ainult p udelid]

Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

Avamiskuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Viatrix 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 84 (2 pakendit, kummaski 42) õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST 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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/028

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Viartis 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEMINE KARP (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/028

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Febuxostat Viartis 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid)

28 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)
84 õhukese polümeerikattega tabletti (tabletid)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP
Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Viatris 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

[Ainult kalenderblistritele]:

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Febuxostat Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid Febuxostat Viatris 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 haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Febuxostat Viatris ja milleks seda kasutatakse

Febuxostat Viatris'e 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 podagrahooks). Ravimata jäämisel võivad moodustuda liigestes ja nende ümbruses suuremad ladestused, mida nimetatakse podagrasõlmedeks. Need sõlmed võivad kahjustada liigeseid ja luid.

Febuxostat Viatris'e toime seisneb kusihappetasemete alandamises. Kusihappetaseme madalana hoidmisel Febuxostat Viatris'e 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 Viatris 120 mg tablette kasutatakse ka veres esineva suure 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 Viatris on kasutamiseks täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Febuxostat Viatris'e võtmist

Febuxostat Viatris't ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Febuxostat Viatris'e võtmist pidage nõu oma arstiga:

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

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

- lööve, sh rasked vormid (nt villid, sõlmed, sügelevad ja eksfoliatiivsed lööbed), sügelus
- jäsemete ja näo paistetused
- hingamisraskused
- palavik koos suurenenud lümfisõlmedega
- aga ka tõsine eluohtlik allergiline seisund koos südame- ja tsirkulatoorse šokiga.

Teie arst võib otsustada lõpetada alatiseks ravi Febuxostat Viatris'ega.

Febuksostaadi 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 naha villistumiseks või koorumiseks.

Kui teil tekib febuksostaadi kasutamisel Stevensi-Johnsoni sündroom, ei tohi te kunagi alustada ravi Febuxostat Viatris'ega uuesti. Kui teil tekib lööve või kirjeldatud nahasümptomid, kontakteeruge kohe arstiga ja öelge talle, et kasutate seda ravimit.

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

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

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

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

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 selles vanuserühmas ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Febuxostat Viatris

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

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

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

Rasedus ja imetamine

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Febuxostat Viatris sisaldab laktoosi

Febuxostat Viatris'e tabletid sisaldavad laktoosi (teatud suhkur). Kui arst on teile öeldud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Febuxostat Viatris sisaldab naatriumi

Febuxostat Viatris sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Febuxostat Viatris't võtta

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

- Tavaline annus on üks tablett ööpäevas. Kalenderblisterpakendi tagumisele küljele on märgitud nädalapäevad, mis aitab teil kontrollida, kas olete päevase annuse ära võtnud.
- Tablette manustatakse suukaudselt ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Podagra

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

Jätkake Febuxostat Viatris'e võtmist iga päev ka sel juhul, kui teil podagra ägenemist või hooge ei ole.

Suure kusihappesisalduse ennetamine ja ravi vähivastast keemiaravi saavatel patsientidel

Febuxostat Viatris on saadaval 120 mg tablettidena.

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

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

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

Kui te unustate Febuxostat Viatris't võtta

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

Kui te lõpetate Febuxostat Viatris' e võtmise

Ärge katkestage Febuxostat Viatris' e kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui te ennast paremini tunnete. Kui katkestate Febuxostat Viatris' e 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 harvad (võivad esineda 1 inimesel 1000-st) kõrvaltoimed, kuna võib järgneda tõsine allergiline reaktsioon:

- anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkus ravimi suhtes (vt ka lõik 2 "Hoiatused ja ettevaatusabinõud");
- potentsiaalselt eluohtlikud nahalööbed, mida iseloomustavad villide teke ja naha mahakoormine keha sisepindadelt ja kehaõõnsustest, nagu suu ja genitaalid, valulikumid haavandid suus ja genitaalide piirkonnas koos palaviku, kurguvalu ja väsimusega (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalnekrolüüs) või suurenenud lümfisõlmed, maksa suurenenemine, hepatiit (kuni maksapuudulikkuseni), vere valgeliblede arvu tõus (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega – *DRESS*) (vt lõik 2);
- generaliseerunud nahalööbed.

Teised kõrvaltoimed, mida ei ole eespool loetletud.

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

- maksafunktsiooni testide kõrvalekalded;
- kõhulahtisus;
- peavalu;
- nahalööve (sh erinevat tüüpi nahareaktsioonid, palun vaadake allpool lõike „aeg-ajalt“ ja „harv“);
- iiveldus;
- podagrahoo sümptomid;
- paikne paistetuse vedelikupeetuse tõttu kudedes (turse);
- pearinglus;
- hingeldus;
- sügelus;
- valu jäsemes, valu lihastes/liigestes;
- väsimus.

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

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

- kuumahood või nahaõhetus (nt näo või kaela punetus), vererõhu tõus, verejooks (hemorraagia, mida on täheldatud ainult verehäirete korral keemiaravi saavatel patsientidel);
- kõha, ebamugavus või valu rinnus, põletik ninakäigus ja/või kõris (ülemiste hingamisteede infektsioon), bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon;
- suukuivus, kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus või kõhupuhitus, ülakõhuvalu, kõrvetised/seedehäire, kõhukinnisus, sagedam roojamine, oksendamine, ebamugavustunne kõhus;
- sügelev lööve, nõgeslööve, nahapõletik või naha värvimuutus, väiksed punakad või lillakad täpid nahal, väiksed lamedad punased täpid nahal, lamedad punased laigud nahal, mis on kaetud väikeste muhkudega, nahalööve, nahapiirkonnad, mis on kaetud punaste täppidega, suurenenud higistamine, öine higistamine, juuste väljalangemine nahapunetus (erütem), psoriaas, ekseem, muud liiki nahaseisundid;
- lihaskrambid, lihaste nõrkus, bursiit või artriit (liigesepõletik, millega tavaliselt kaasneb valu, turse ja/või jäikus), seljavalu, lihasspasm, lihaste ja/või liigeste jäikus;
- vere sisaldumine uriinis, ebanormaalselt sage urineerimine, uriinianalüüsides kõrvalekalded (vere valgutaseme tõus), neerude talitlusvõime vähenemine, kuseteede infektsioon;
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus;
- sapikivid sapipõies või sapiteedes (kolelitiaas);
- tõusnud kilpnäärme stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldus;
- muutused vere keemilises koostises või vererakkude või trombotsüütide arvus (vereanalüüsides kõrvalekalded);
- neerukivid;
- erektsioonihäired;
- kilpnäärme talitluse vähenemine hägune 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;
- põrutus;
- huule turse.

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

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

- naha kollasus (ikterus);
- põieinfektsioon;
- maksakahjustus;
- suurenenud kreatiinfosfokinaasi aktiivsus veres (lihaskahjustuse näitaja);
- südame äkksurm;
- väike vere punaliblede arv (aneemia);
- depressioon;
- unehäired;
- maitsetundlikkuse kadumine;
- põletustunne;
- vertiigo;
- vereringehäire;
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik);
- suuhaavandid, suupõletik;
- seedetrakti mulgustus;
- rotaatormanseti sündroom;
- reumaatiline polümüalgia;
- kuumatunne;
- äkiline nägemise kadu silma arteri ummistumise tõttu.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Febuxostat Viatris'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.

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

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 Viatris sisaldab

Toimeaine on febüksostaat. Üks tablett sisaldab 80 mg või 120 mg febüksostaati.

Abiained on:

Tableti sisu: laktoos (vt lõik 2, „Febuxostat Viatris sisaldab laktoosi ja naatriumi“), mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne hüdreeritud ränidioksiid, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon ja talk.

Õhuke polümeerikate: titaandioksiid (E171), etüültselluloos, kollane raudoksiid (E172), triatsetiin ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Febuxostat Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Febuxostat Viatris õhukese polümeerikattega tabletid on kollased kapslikujulised kaksikkumerad tabletid. 80 mg tablettide ühel küljel on märgistus „M” ja teisel küljel „FX3”. 120 mg tablettide ühel küljel on märgistus „M” ja teisel küljel „FX4”.

Febuxostat Viatris 80 mg ja 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 28, 42 ja 84 tabletti, kalenderblisterpakendites, mis sisaldavad 28 ja 84 tabletti, ning perforeeritud üksikannusega blisterpakendites, mis sisaldavad 28 × 1 tabletti, ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti (koosneb 2 pakendist, kummaski 42 õhukese polümeerikattega tabletti).

Febuxostat Viatris 80 mg ja 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 28 ja 84 tabletti.

Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial
Estate Grange Road
Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Nederland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatri Santé
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatri Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatri AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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