I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Krka 80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg febuksostato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
- laktozė (monohidrato pavidalu): 73 mg

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rožinės, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės su vagele vienoje pusėje. Tabletės dydis: maždaug 16 mm × 8 mm. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Febuxostat Krka yra skirtas lėtinės hiperurikemijos būklių, kurių metu jau yra uratų nuosėdų (įskaitant buvusius ar esančius podagrinius mazgelius ir/ ar podagrinį artritą), gydymui.

Febuxostat Krka skirtas suaugusiesiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama per burną vartojamo Febuxostat Krka dozė yra 80 mg, vartojama vieną kartą per parą, nepriklausomai nuo valgio. Jeigu po 2–4 gydymo savaičių šlapimo rūgšties serume yra > 6 mg/dl (357 µmol/l), galima skirti 120 mg Febuxostat Krka per parą.

Febuxostat Krka veikia pakankamai greitai; šlapimo rūgšties kiekio serume tyrimą galima pakartoti po 2 savaičių. Gydymo tikslas yra sumažinti ir palaikyti šlapimo rūgšties kiekį serume mažesnį kaip 6 mg/dl (357 µmol/l).

Rekomenduojama ne trumpesnė kaip 6 mėnesių podagros paūmėjimo profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems žmonėms
Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min), nėra pakankamai įvertintas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Febuksostato veiksmingumo ir saugumo tyrimų pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C pagal *Child Pugh* klasifikaciją), neatlikta.
Pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama vaistinio preparato dozė yra 80 mg. Apie pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, gydymą duomenys yra riboti.

Vaikai
Febuxostat Krka vartojimo jaunesniems kaip 18 metų vaikams saugumas ir veiksmingumas nenustatytas, duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.
Febuxostat Krka galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (taip pat žr. 4.8 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Pacientus, kurie jau sirgo sunkiomis širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., miokardo infarktu, insultu arba nestabilia krūtinės angina), vaistinio preparato kūrimo laikotarpiu ir poregistracinio tyrimo (CARES) metu, gydant febuksostatu, palyginti su alopurinoliu, pastebėta daugiau mirtinų kardiovaskulinės sistemos reiškinių.
Tačiau vėlesnio poregistracinio tyrimo (FAST) metu, vertinant tiek mirtinų, tiek ir nemirtinų kardiovaskulinių reiškinių dažnį, febuksostatas nebuvo prastesnis už alopurinolį.
Šios grupės pacientus reikia gydyti laikantis didesnio atsargumo, jų būklę reikia reguliariai kontroliuoti. Daugiau informacijos apie febuksostato saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai žr. 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

Vaistinį preparatą pateikus į rinką retai pasitaikė sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant gyvybei pavojingus Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką. Dažniausiai šių reakcijų pasitaikė pirmaisiais gydymo febuksostatu mėnesiais. Kai kuriems iš šių pacientų pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimai ir (arba) jiems anksčiau buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas alopurinoliui. Kai kuriais atvejais sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais (bendraisiais) simptomais (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), kurios buvo susijusios su karščiavimu, hematologiniais, inkstų arba kepenų funkcijos pakitimais.

Pacientus reikia įspėti apie tokių reakcijų požymius ir simptomus, juos reikia atidžiai stebėti dėl alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pastebėjus sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą, požymių, febuksostato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, nes laiku nutraukus gydymą prognozė yra geresnė. Jeigu pacientui pasireiškė alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromą, tokiems pacientams atnaujinti gydymą febuksostatu draudžiama.

Ūminiai podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Negalima pradėti gydymo febuksostatu, kol visiškai nenurimo podagros priepuolis. Podagros priepuoliai gali ištikti gydymo pradžioje dėl pakitusio šlapimo rūgšties kiekio serume, nes tirpinami uratai, susikaupę audiniuose (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Gydymo febuksostatu pradžioje patartina atlikti ne

trumpesnę kaip 6 mėnesių paūmėjimų profilaktiką nesteroidiniu vaistiniu preparatu nuo uždegimo (NVPNU) arba kolchicinu (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydymo febuksostatu metu ištinka podagros priepuolis, gydymo nutraukti nereikia. Podagros priepuolį reikia gydyti konkrečiam pacientui tinkamomis priemonėmis. Nuolatinis febuksostato vartojimas mažina podagros priepuolių dažnį ir intensyvumą.

Ksantino nusėdimas

Pacientams, kuriems uratų susidarymo greitis žymiai padidėjęs (pvz., dėl piktybinės ligos ar jos gydymo, sergant Lešo-Naijano (*Lesch-Nyhan*) sindromu), retais atvejais ksantino kiekis šlapime gali padidėti tiek, kad šlapimo takuose gali susidaryti jo nuosėdų. Kadangi febuksostato skyrimo šios grupės pacientams patirties nėra, vaistinio preparato vartoti jiems nerekomenduojama.

Merkaptopurinas/azatioprinas

Febuksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merkaptopuriną/azatiopriną, nes febuksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merkaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį.
Kai toks derinys neišvengiamas, merkaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Pacientus reikia atidžiai stebėti ir merkaptopurino/azatioprino dozę palengva pritaikyti vertinant terapinį atsaką ir galimo toksinio poveikio pradžią.

Organų transplantacijos recipientai

Kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties organų transplantacijos recipientams nėra, febuksostato vartoti šiems pacientams nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Teofilinas

Kartu skiriant 80 mg febuksostato ir 400 mg vienkartinę dozę teofilino sveikiems asmenims, kokia nors farmakokinetinė sąveika nenustatyta (žr. 4.5 skyrių). 80 mg febuksostato galima skirti teofilinu gydomiems pacientams be teofilino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo pavojaus. Duomenų 120 mg febuksostato dozei nėra.

Kepenų sutrikimai

Jungtinio trečiosios fazės klinikinio tyrimo metu febuksostatą vartojusiems pacientams nustatyta nedidelių kepenų funkcijos tyrimų pakitimų (5,0%). Prieš pradedant gydymą febuksostatu, rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimą ir, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes, periodiškai jį kartoti vėliau (žr. 5.1 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai

Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu nustatytas TTH aktyvumo padidėjimas (> 5,5 µIU/ml) pacientams, ilgą laiką vartojusiems febuksostato (5,5 %). Pacientams, kurių skydliaukės funkcija sutrikusi, febuksostatą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Febuxostat Krka tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.
Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Merkaptopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febuksostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistinių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febuksostatas gali didinti minėtų vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų mielotoksiškumą.
Vartojant kartu febuksostato merkaptopurino/azatioprino dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).
Siūlomo dozės koregavimo, kuris buvo pagrįstas ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos duomenų analize, adekvatumas buvo patvirtintas klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais, vartojusiais vien azotiaprino 100 mg dozę ir sumažintą azotioprino (25 mg) dozę derinyje su febuksostatu (40 mg arba 120 mg), rezultatais.

Febuksostato sąveikos su kitais citotoksinės chemoterapijos vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Nėra duomenų apie febuksostato saugumą kitokio citotoksinio gydymo metu.

Roziglitazonas/CYP2C8 substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad febuksostatas yra silpnas CYP2C8 inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kuriems buvo skiriama 120 mg febuksostato vieną kartą per parą ir 4 mg vienkartinė roziglitazono dozė, poveikio roziglitazono ir jo metabolito N-desmetilroziglitazono farmakokinetikai nenustatyta, kas rodo, kad roziglitazonas *in vivo* neslopina fermento CYP2C8 aktyvumo. Vadinasi, vartojant febuksostatą su roziglitazonu ar kitais CYP2C8 metabolizuojamais vaistiniais preparatais, jų dozių korekcija nebūtina.

Teofilinas

Buvo atliktas tyrimas su sveikais žmonėmis, kurio tikslas – nustatyti, ar dėl KO slopinimo gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje (kadangi tokia sąveika buvo nustatyta su kitais KO inhibitoriais). Tyrimo rezultatai parodė, kad skiriant 80 mg febuksostato vieną kartą per parą ir 400 mg teofilino vienkartinę dozę, kokio nors poveikio teofilino farmakokinetikai ar saugumui nėra. Todėl kartu skiriant 80 mg febuksostato ir teofilino specialių atsargumo priemonių imtis nebūtina. 120 mg febuksostato dozei duomenų nėra.

Naproksenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

Febuksostato metabolizmas priklauso nuo uridino glukuronoziltransferazės (UGT) fermentų. Todėl vaistiniai preparatai, slopinantys konjugaciją su gliukurono rūgštimi (pvz., NVPNU ir probenecidas), teoriškai gali turėti poveikį febuksostato šalinimui. Sveikiems asmenims, kartu vartojusiems febuksostato ir naprokseno 250 mg du kartus per parą, padidėjo febuksostato ekspozicija (C_{max} 28 %, AUC 41 %, o $t_{1/2}$ 26 %). Klinikinių tyrimų metu naprokseno arba kitų NVPNU/Cox-2 inhibitorių vartojimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Febuksostatą galima vartoti kartu su naproksenu; febuksostato arba naprokseno dozių koreguoti nereikia.

Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

Stiprūs UGT fermentų induktoriai gali paskatinti febuksostato metabolizmą ir susilpninti jo veiksmingumą. Todėl 1-2 savaites nuo gydymo stipriu konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriumi pradžios rekomenduojama patikrinti šlapimo rūgšties kiekį serume. Ir atvirkščiai, nutraukus gydymą induktoriumi, gali padidėti febuksostato kiekis plazmoje.

Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

Febuksostatą galima vartoti kartu su kolchicinu arba indometacinu; febuksostato arba kartu vartojamos

veikliosios medžiagos dozių koreguoti nereikia.

Nereikia koreguoti febuksostato dozės, kai jis vartojamas kartu su hidrochlorotiazidu.

Varfarino, vartojamo kartu su febuksostatu, dozės koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims febuksostato (80 mg arba 120 mg vieną kartą per parą) vartojant kartu su varfarinu, įtakos varfarino farmakokinetikai nenustatyta. Vartojant kartu su febuksostatu tarptautinis sunormintas santykis (*angl. INR)* ir VII faktoriaus aktyvumas nepasikeitė.

Dezipraminas/CYP2D6 substratai

In vitro tyrimais nustatyta, kad febuksostatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Tyrimo su sveikais pacientais metu, nuo 120 mg febuksostato dozės per parą vidutiniškai 22% padidėjo CYP2D6 substrato dezipramino AUC; tai rodo, kad febuksostatas turi silpną slopinamąjį poveikį CYP2D6 fermentui *in vivo*. Tad mažai tikėtina, kad vartojant febuksostatą su kitais CYP2D6 substratais reiktų koreguoti šių medžiagų dozes.

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Nustatyta, kad kartu geriant antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido, sulėtėja febuksostato absorbcija (maždaug 1 valanda) ir 32% sumažėja C_{max}, tačiau žymių AUC pokyčių nepastebėta. Todėl febuksostatą galima vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Labai ribotais duomenimis apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu, nepageidaujamo febuksostato poveikio nėštumui arba vaisiaus/naujagimio sveikatai nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Febuksostato nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar febuksostato išsiskiria į moters pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šios veikliosios medžiagos į patelių pieną išsiskiria ir ji turi neigiamą poveikį jauniklių vystymuisi. Pavojaus žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Febuksostato negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad duodant vaistinio preparato 48 mg/kg kūno svorio per parą su doze susijusio nepageidaujamo poveikio vaisingumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių). Febuxostat Krka poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant febuksostato pasireiškė mieguistumas, svaigulys, parestezija ir neryškus matymas. Prieš vairuodami, valdydami mechanizmus arba dalyvaudami pavojingoje veikloje pacientai turi būti visiškai įsitikinę, kad Febuxostat Krka neturi neigiamo poveikio jų gebėjimams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną febuksostato 10 mg - 300 mg

dozę), poregistracinio saugumo tyrimų metu (FAST tyrimas: 3001 asmenų gydyti mažiausiai viena nuo 80 mg iki 120 mg doze) ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, svaigulys, dusulys, išbėrimas, niežėjimas, sąnarių skausmas, raumenų, galūnių skausmas, edema ir nuovargis. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką, sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į febuksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais ir staigios kardialinės mirties atvejai, pasitaikė retai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant febuksostatą, pagal pasireiškimo dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus: dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) ir retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1000).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, praneštos jungtinių 3 fazės ilgalaikių tęstinių tyrimų metu, poregistracinių saugumo tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Retas Pancitopenija, trombocitopenija, agranuliocitozė*, anemija[#]
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui*
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas Padidėjęs tireotropinio hormono aktyvumas kraujyje, hipotirozė[#]
Akių sutrikimai	Nedažnas Neryškus matymas Retas Tinklainės arterijos okliuzija[#]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas*** Podagros paūmėjimas Nedažnas Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas Retas Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	Nedažnas Sumažėjęs libido, insomnija Retas Nervingumas, depresinė nuotaika[#], sutrikęs miegas[#]
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas Galvos skausmas, svaigulys Nedažnas Parestezija, hemiparezė, letargija[#], mieguistumas (somnolencija), pakitęs skonio pojūtis, hipestezija, uoslės jautrumo sumažėjimas Retas Sutrikęs skonio jutimas[#], deginimo pojūtis[#]
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas Ūžesys (*tinnitus*) Retas Svaigimas[#]
Širdies sutrikimai	Nedažnas Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai, aritmija[#] Retas Staigi kardialinė mirtis*
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas

	Retas Kraujagyslių kolapsas[#]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Dusulys Nedažnas Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija[#], kosulys, rinorėja[#] Retas Pneumonija[#]
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas Viduriavimas[**], pykinimas* Nedažnas Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas[#], pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refliuksas, vėmimas, burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne, burnos išopėjimas, lūpų patinimas[#], pankreatitas Retas Skrandžio ir žarnų perforacija[#], stomatitas[#]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas Kepenų funkcijos sutrikimas** Nedažnas Tulžies pūslės akmenligė Retas Hepatitas, gelta*, kepenų pažeidimas*, cholecistitas[#]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Išbėrimas (įskaitant toliau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. toliau), niežėjimas Nedažnas Dermatitas, dilgėlinė, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas , makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, nuplikimas, egzema[#], eritema, prakaitavimas naktį[#], žvynelinė[#], niežtintis išbėrimas[#] Retas Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono (*Stevens_Johnson*) sindromas*, angioneurozinė edema*, reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais (bendraisiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas[#] Nedažnas Artritas, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, bursitas, sąnarių patinimas[#], nugaros skausmas[#], raumenų ir skeleto sąstingis[#], sąnarių sąstingis Retas Rabdomiolizė*, rotatorių manžetės sindromas[#], reumatinė polimialgija[#]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija, skubus potraukis šlapintis, šlapimo takų infekcija[#] Retas Tubulointersticinis nefritas*
Lytinės sistemos ir krūties	Nedažnas

sutrikimai	Sutrikusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas Edema, nuovargis Nedažnas Krūtinės skausmas, nemalonus pojūtis krūtinėje, skausmas#, negalavimas# Retas Troškinimas, karščio pojūtis#
Tyrimai	Nedažnas Padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs TNS# Retas Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas Sumušimas#

*Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistinį preparatą pateikus į rinką.
**Skubaus gydymo reikalaujantis neinfekcinės kilmės viduriavimas ir kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai jungtinių 3 fazės tyrimų metu dažniau pasireiškė pacientams, kartu vartojusiems kolchicino.
***Žr. 5.1 skyrių apie podagros priepuolių dažnį atskirų 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu.
#Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos poregistracinio saugumo tyrimų metu.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką febuksostato sukeltos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnsos*) sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką pasitaikė retai. Stivenso-Džonsono sindromui ir toksinei epidermio nekrolizei būdingas progresuojantis pūslelinis odos išbėrimas arba gleivinės pažeidimas ir akių sudirginimas. Febuksostato sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti šiais simptomais: infiltraciniu makulopapuliniu odos išbėrimu, išplitusiu arba eksfoliacinu išbėrimu, taip pat odos pažeidimais, veido edema, karščiavimu, kraujo pokyčiais (trombocitopenija) ir eozinofilija, vieno ar kelių organų pažeidimais (kepenų arba inkstų, įskaitant tubulointersticinį nefritą) (žr. 4.4 skyrių).

Dažnai pasitaikė podagros paūmėjimas, pasireiškęs greitai po gydymo pradžios pirmaisiais gydymo mėnesiais. Vėliau podagros priepuolių dažnis mažėja. Rekomenduojama taikyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pacientams, pavartojusiems per daug vaistinio preparato, taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai podagrai gydyti, šlapimo rūgšties sintezę slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – M04AA03.

Veikimo mechanizmas

Šlapimo rūgštis yra purino metabolizmo žmogaus organizme galutinis produktas; jis susidaro šia seka: hipoksantinas → ksantinas → šlapimo rūgštis. Abi sekos reakcijas katalizuoja ksantino oksidazė (KO). Febuksostatas yra 2-ariltiazolio darinys, kurio gydomasis poveikis mažinant šlapimo rūgšties kiekį serume pasireiškia dėl selektyvaus KO slopinimo. Febuksostatas yra stiprus nepurininis selektyvusis KO inhibitorius (NP SKOI), kurio slopinamoji Ki vertė *in vitro* yra mažesnė už vieną nanomolį. Nustatyta, kad febuksostatas stipriai slopina abi KO formas: oksiduotąją ir redukuotąją. Terapinės febuksostato koncentracijos neslopina kitų purino arba pirimidino metabolizme dalyvaujančių fermentų: guanino deaminazės, hipoksantinguanino fosforiboziltransferazės, orotato fosforiboziltransferazės, orotidino monofosfato dekarboksilazės arba purino nukleozido fosforilazės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Febuksostato veiksmingumas nustatytas trijų 3 fazės pagrindinių tyrimų (du pagrindiniai APEX ir FACT tyrimai, papildomas CONFIRMS tyrimas aprašyti žemiau) metu, kuriuose dalyvavo 4101 pacientas, sergantis hiperurikemija ir podagra. Abiejų pagrindinių 3 fazės tyrimų metu nustatyta, kad febuksostatas geriau sumažina ir palaiko šlapimo rūgšties kiekį serume, lyginant su alopurinoliu. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis APEX ir FACT tyrimuose buvo pacientų santykis, kuriems ne mažiau kaip per 3 kasmėnesinius vizitus šlapimo rūgšties kiekis serume buvo < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). Papildomo 3 fazės CONFIRMS tyrimo, kurio rezultatai gauti po febuksostato registracijos buvo pirmą kartą paskelbti, pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija paskutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl. Šiuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems persodinti organai (žr 4.2 skyrių).

APEX tyrimas: alopurinolio ir placebo kontroliuojamas febuksostato veiksmingumo tyrimas (*angl. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX*) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 28 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyti vienas tūkstantis septyniasdešimt du pacientai (1072): placebo grupę (n=134), febuksostato 80 mg per parą grupę (n=267), febuksostato 120 mg per parą grupę (n=269), febuksostato 240 mg per parą (n=134) arba alopurinolio grupę (300 mg per parą, (n=258) buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo ≤ 1,5 mg/dl, o 100 mg per parą [n=10] buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo > 1,5 mg/dl, bet ≤ 2,0 mg/dl). Kaip saugumo įvertinimo dozė buvo naudojama dviejų šimtų keturiasdešimties mg febuksostato dozė (dukart didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę).

APEX tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem febuksostatu 80 mg per parą ir febuksostatu 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) dozėmis, sumažinant šlapimo rūgšties serume (sŠR) kiekį žemiau 6 mg/dl (357 µmol/l) ribos (žr. 2 lentelę ir 1 pav.).

FACT tyrimas: alopurinolio kontroliuojamas febuksostato tyrimas (angl. *Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 52 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyta septyni šimtai šešiasdešimt pacientų (760): febuksostato 80 mg per parą grupę (n=256), febuksostato 120 mg per parą grupę (n=251) arba alopurinolio 300 mg per parą grupę (n=253).

FACT tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem febuksostato 80 mg per parą ir febuksostato 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio

300 mg doze, sumažinant sŠR kiekį žemiau 6 mg/dl (357 µmol/l) ribos.

2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

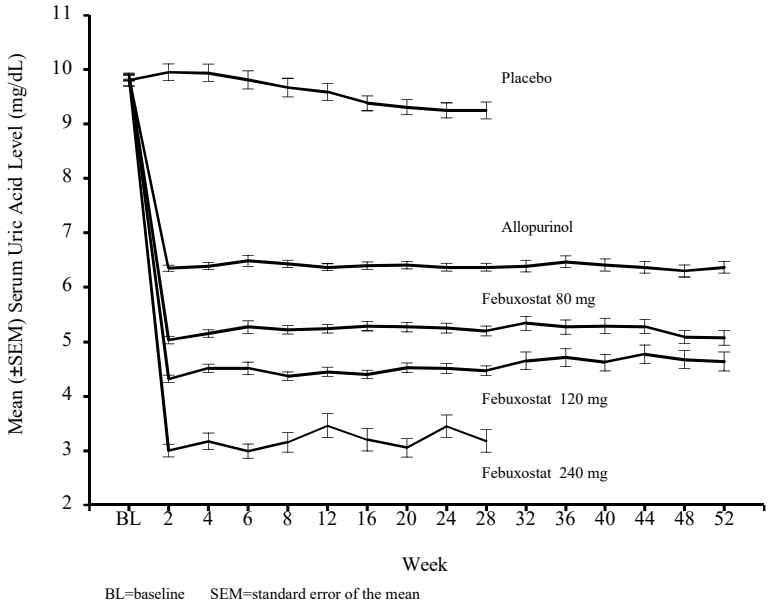
2 lentelė
Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) per paskutinius tris kasmėnesinius vizitus

Tyrimas	Febuksostatas 80 mg per parą	Febuksostatas 120 mg per parą	Alopurinolis 300 / 100 mg per parą[1]
APEX (28 sav.)	48%* (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 sav.)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Susumuoti rezultatai	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

[1] pacientų, vartojusių 100 mg per parą dozę (n=10, tai pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume > 1,5, bet ≤ 2,0 mg/dl) ir 300 mg per parą dozę (n=509) rezultatai buvo analizuojami bendrai.
* p < 0,001 palyginti su alopurinoliu, # p < 0,001 palyginti su 80 mg

Febuksostatas mažino šlapimo rūgšties kiekį serume greitai ir nuolat. Šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjimas < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) nustatytas per 2 savaitės vizitą ir išsilaikė viso tyrimo metu. Pagrindžiamųjų 3 fazės tyrimų metu nustatyti šlapimo rūgšties serume vidurkio pokyčiai per ilgą laiką pavaizduoti 1 pav.

1 pav. Apibendrinti jungtinių pagrindinių 3 fazės tyrimų vidutinio šlapimo rūgšties kiekio serume rezultatai



Pastaba: 509 pacientai vartojo 300 mg alopurinolio per parą; 10 pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo > 1,5, bet ≤2,0 mg/dl, vartojo 100 mg per parą dozę. (10 pacientų iš 268 APEX tyrimo pacientų).
Febuksostato saugumui įvertinti buvo naudojama 240 mg dozė, kuri yra dvigubai didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę.

CONFIRMS tyrimas buvo 3 fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamas 26 savaičių trukmės tyrimas siekiant nustatyti febuksostato 40 mg ir 80 mg dozių saugumą ir veiksmingumą palyginti su 300 mg

arba 200 mg alopurinolio doze sergantiems podagra ir hiperurikemija. Tirti 2692 pacientai: febuksostatas 40 mg per parą (n=757), febuksostatas 80 mg per parą (n=756) arba alopurinolis 300/200 mg per parą (n=756). Mažiausiai 65% pacientų buvo nustatytas lengvas arba vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-89 ml/min.). Podagros priepuolio profilaktika buvo privaloma 26 savaites.
Pacientai, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija galutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl (357 µmol/l), sudarė 45% febuksostato 40 mg grupėje, 67% - febuksostato 80 mg grupėje, 42% alopurinolio 300/200 mg grupėje.

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pirminė vertinamoji baigtis
APEX tyrimo metu buvo vertinamas vaistinio preparato veiksmingumas 40 pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (t. y., kai pradinis kreatinino klirensas < 1,5 mg/dl, bet ≤2.0 mg/dl). Inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu pateko į alopurinolio grupę, buvo skiriama 100 mg vaistinio preparato dozė per parą. Febuksostato grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis konstatuota 44% (80 mg per parą), 45% (120 mg per parą) ir 60% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 0% alopurinolio 100 mg per parą ir placebo grupėmis.

Procentinės šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimo išraiškos kliniškai reikšmingų skirtumų sveikiems asmenims, nepriklausomai nuo jų inkstų būsenos, nenustatyta (58% pacientų, kurių inkstų funkcija normali ir 55% pacientų, kurių inkstų funkcija stipriai sutrikusi).

CONFIRMS tyrime buvo numatyta prospektyvi pacientų su podagra ir inkstų funkcijos sutrikimu analizė; nustatyta, kad febuksostatas buvo reikšmingai veiksmingesnis mažinant šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume iki <6 mg/dl palyginti su 300/200 mg alopurinolio paros doze tiems pacientams, kurie sirgo podagra ir lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (65% tirtų pacientų).

Pacientų, kurių sŠR ≥ 10 mg/dl, pogrupio pirminė vertinamoji baigtis
Maždaug 40% pacientų (abiejuose APEX ir FACT tyrimuose) pradinis sŠR buvo ≥ 10 mg/dl. Šio pogrupio febuksostato grupėje pirminė vertinamoji baigtis (sŠR <6 mg/dl bent trijų apsilankymų metu) konstatuota 41% (80 mg per parą), 48% (120 mg per parą) ir 66% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 9% alopurinolio 300 mg/100 mg per parą ir 0% placebo grupėmis.

CONFIRMS tyrime pasiekusių pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį (sŠR kiekį < 6,0 mg/dl baigiamojo apsilankymo metu) pacientų, kurių šlapimo rūgšties išeities kiekis kraujo serume buvo ≥10 mg/dl, dalis buvo 27% (66/249) vartojusių febuksostato 40 mg doze vieną kartą per parą grupėje, 49% (125/254) vartojusių febuksostato 80 mg dozę vieną kartą per parą grupėje ir 31% (72/230) vartojusių alopurinolio 300/200 mg dozę vieną kartą per parą grupėje.

Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas
APEX tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febuksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febuksostato 80 mg doze grupe (28%), 300 mg alopurinolio doze (23%) ir placebu (20%). Priepuoliai dažnėjo profilaktikos laikotarpiu, po to palengva retėjo. Tarp 8 ir 28 savaitės priepuoliai buvo gydyti 46-55% pacientų. Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites(24-28 savaitė) stebėti 15% (febuksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 14% (alopurinolio 300 mg dozė), 20% (placebo) pacientų.

FACT tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febuksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febuksostato 80 mg doze grupe (22%), 300 mg alopurinolio doze (21%). Po 8 savaičių profilaktikos laikotarpio priepuolių dažnumas padidėjo, po to palengva retėjo (8-52 savaitę podagros priepuoliai gydyti nuo 64% iki 52% pacientų). Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (49-52 savaitė) stebėti 6-8% (febuksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 11% (alopurinolio 300 mg dozė) pacientų.

Pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros priepuolius (APEX ir FACT tyrimų metu), santykis buvo mažesnis grupėse, kuriose pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl arba < 4,0 mg/dl, palyginti su grupe, kurioje pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo ≥ 6,0 mg/dl per paskutines 32 gydymo periodo savaites

(intervalais nuo 20 savaitės iki 24 savaitės ir nuo 49 savaitės iki 52 savaitės).

CONFIRMS tyrimo metu dalis pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros paūmėjimą (nuo pirmos dienos iki 6 mėnesio imtinai), sudarė 31% febuksostato 80 mg dozės grupėje ir 25% alopurinolio grupėje. Podagros paūmėjimo gydymo dažnumas pacientų, vartojusių febuksostato 80 mg ir 40 mg dozes, grupėse nesiskyrė.

Ilgalaikiai atvirieji tęstiniai tyrimai
EXCEL tyrimas (C02-021): šis tyrimas buvo 3 fazės trijų metų atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, alopurinoliu kontroliuojamas saugumo pratęsimo tyrimas su pacientais, užbaigusiais pagrindinius 3 fazės tyrimus (APEX arba FACT). Tyrime iš viso dalyvavo 1086 pacientai: febuksostatas 80 mg per parą (n=649), febuksostatas 120 mg per parą (n=292) ir alopurinolis 300/100 mg per parą (n=145). Apie 69% pacientų nereikėjo jokių keitimų pasiekiant galutinį stabilų gydymą. Iš tyrimo buvo išbraukiami pacientai, kurių sŠR tris kartus iš eilės buvo >6,0 mg/dl. Šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume buvo palaikomas stebėjimo metu (tai yra 91-93% pacientų, kurių pradinis gydymas buvo atitinkamai 80 mg ir 120 mg febuksostato, sŠR buvo <6 mg/dl 36-tą gydymo mėnesį). Trijų metų duomenys parodė, kad podagros priepuolių sumažėja praktiškai mažiau nei 4% pacientų, kuriems reikalingas priepuolio gydymas (t.y. daugiau nei 96% pacientų nereikėjo gydyti priepuolio) 16-24 ir 30-36 mėnesį.

Baigiamojo apsilankymo metu 46% ir 38% pacientų, kurie baigiamojo stabilaus gydymo metu atitinkamai vartojo 80 mg arba 120 mg febuksostato per parą, buvo pilnai išnykę palpuojami tofusai, palyginti su jų pradine būkle.

FOCUS tyrimas (TMX-01-005) buvo 5 metų trukmės 2 fazės atvirasis, daugiacentris saugumo tyrimas su pacientais, kurie užbaigė febuksostato 4 savaičių dvigubai aklą vartojimą tyrime TMX-00-004.

Tyrime dalyvavo 116 pacientų, iš pradžių vartojusių 80 mg febuksostato per parą. 62% pacientų, siekiant palaikyti sŠR<6 mg/dl koncentraciją jokios dozės korekcijos nereikėjo, 38% pacientų dozę reikėjo koreguoti, kad būtų pasiekta galutinė stabili dozė.

Vartojant bet kurią febuksostato dozę pacientų, kurių kraujyje šlapimo rūgšties koncentracija buvo <6,0 mg/dl (357 µmol/l) galutinio apsilankymo metu, dalis buvo didesnė negu 80% (81-100%).

3 fazės klinikinių tyrimų metu buvo stebimi lengvi kepenų funkcijos tyrimų sutrikimai pacientams, gydytiems febuksostatu (5,0%). Šie rodikliai buvo panašūs į rodiklius, kurie buvo užfiksuoti alopurinoliui (4,2%) (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėtas TTH padidėjimas (>5,5 µIU/ml) ilgą laiką gydant pacientus febuksostatu (5,5%) ir gydant alopurinoliu (5,8%) ilgalaikių atvirų tęstinių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikiai poregistraciniai klinikiniai tyrimai
IV fazės CARES tyrimas buvo daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, ne mažesės naudos tyrimas, atliktas siekiant įvertinti febuksostato ir alopurinolio vartojimo išeitis pacientams, sergantiems podagra ir sunkia kardiovaskuline liga, įskaitant miokardo infarktą (MI), hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos, širdies vainikinių arba smegenų kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūras, insultą, hospitalizaciją dėl praeinančio smegenų išemijos priepuolio, periferinių kraujagyslių ligą arba cukrinį diabetą su smulkiųjų arba stambiųjų kraujagyslių pažeidimu.
Norint pasiekti, kad sŠR būtų mažesnis negu 6 mg/dl, febuksostato dozė buvo didinama nuo 40 mg iki 80 mg (atsižvelgiant į inkstų funkciją), o alopurinolio dozė buvo didinama po 100 mg nuo 300 mg iki 600 mg pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvas funkcijos sutrikimas, bei nuo 200 mg iki 400 mg pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo.
CARES pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo didžiojo nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio (*angl.: major adverse cardiovascular events* (MACE)), tai yra nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, mirties dėl kardiovaskulinės ligos arba nestabiliosios krūtinės anginos su neatidėliotina širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra, pasireiškimo. Vertinamosios baigtys (pirminė ir antrinė) buvo analizuojamos pagal numatytų gydyti pacientų populiacijos (*angl.: intention-to-treat, ITT*) analizę, įskaitant visus

tiriamuosius, paskirstytus atsitiktinės atrankos būdu ir pavartojusius mažiausiai vieną dvigubai koduoto tyrimo vaistinio preparato dozę.
Iš viso 56,6 % pacientų anksčiau laiko nutraukė gydymą ir 45 % atvyko ne į visus tyrimo vizitus.
Iš viso stebėta 6190 pacientų, jų stebėjimo mediana - 32 mėn., febuksostato grupės pacientų (n = 3098) ekspozicijos mediana buvo 728 dienos, alopurinolio grupės pacientų - 719 dienų (n = 3092).
Pirminė vertinamoji baigtis (MACE) febuksostato ir alopurinolio gydymo grupėse buvo panaši (atitinkamai 10,8% ir 10,4% pacientų; RS 1,03; abipusis pakartotinis 95% PI 0,89 - 1,21). Analizuojant MACE komponentus, mirties dėl kardiovaskulinės ligos atvejų dažnis febuksostato grupėje, palyginti su alopurinoliu, buvo reikšmingai didesnis (4,3%, palyginti su 3,2% pacientų; RS 1,34; 95% PI 1,03-1,73). Kitų MACE reiškinių dažnis febuksostato ir alopurinolio grupėse buvo panašus: nemirtino MI (3,6%, palyginti su 3,8% pacientų; RS 0,93; 95% PI 0,72-1,21), nemirtino insulto (2,3% palyginti su 2,3% pacientų, RS 1,01, 95% PI 0,73-1,41) ir neatidėliotina revaskuliarizacijos procedūra dėl nestabiliosios krūtinės anginos (1,6%, palyginti su 1,8% pacientų; RS 0,86; 95% PI 0,59-1,26). Bet kokios priežasties sukeltas mirtingumas taip pat buvo reikšmingai didesnis gydant febuksostatu palyginti su alopurinoliu (7,8%, palyginti su 6,4% pacientų; RS 1,22; 95% PI 1,01 - 1,47), kurį daugiausia nulėmė didesnis mirties atvejų skaičius dėl kardiovaskulinių ligų (žr. 4.4 skyrių).
Sprendimo hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, dėl nesusijusios su išemija širdies aritmijos, venų tromboembolijos reiškinių bei dėl praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio dažnis buvo panašus vartojant febuksostato ir alopurinolio.

FAST tyrimas buvo prospektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, koduotos baigties palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo palyginamas febuksostato ir alopurinolio vartojimo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai lėtine hiperurikemija sergantiems pacientams (sąlygomis, kai jau pasireiškia uratų nuosėdos) ir rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai veiksnius (pvz., 60 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas širdies-kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys). Tinkami pacientai prieš atsitiktinį imčių paskirstymą buvo gydomi alopurinoliu, prireikus dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, Europos priešreumatinės lygos (angl. sutr. *EULAR*) rekomendacijas ir patvirtintą dozavimą. Įvadinės alopurinolio fazės pabaigoje, pacientai, kurių sŠR koncentracija buvo < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl), arba kurie vartojo didžiausią toleruojamą arba didžiausią leistiną alopurinolio dozę, santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes gydytis febuksostatu arba alopurinoliu. FAST tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki bet kokio pirmojo įvykio, įtraukto į APTC (angl. *Anti-Platelet Trialists Collaboration*) sudėtinę baigtį, pasireiškimo, kuris apėmė: 1) hospitalizaciją dėl nemirtino miokardo infarkto/teigiamą ūminio koronarinio sindromo (ŪKS, *angl. sutr. ACS)* biomarkerį; 2) nemirtiną insultą; 3) mirtį dėl širdies-kraujagyslių įvykio. Pirminė analizė buvo pagrįsta gydymo metodu (GM).
Atsitiktinai buvo suskirstyti iš viso 6128 pacientai: 3063 gydymui febuksostatu, 3065 gydymui alopurinoliu. Vidutinė gydymo febuksostatu trukmė buvo trumpesnė negu alopurinoliu grupėje (atitinkamai 1227 ir 1393 dienos). Pirminės gydymo trukmės analizės metu nustatyta, kad febuksostato poveikis buvo ne mažesnis už alopurinolio pagal pirminės vertinamosios baigties dažnį, pasireiškusį 172 vartojusiems febuksostatą pacientams (1,72/100 paciento metų), palyginti su 241 vartojusiu alopurinolį pacientu (2,05/100 paciento metų), koreguotas RS 0,85 (95 % PI: 0,70, 1,03), p < 0,001). Gydymo trukmės pirminės vertinamosios baigties analizė pacientų, kurie anamnezėje nurodo persirgtą miokardo infarktą, insultą arba ŪKS, pogrupyje reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta: febuksostato grupėje buvo 65 (9,5 %), alopurinolio grupėje 83 (11,8 %) pacientai; koreguotas RS 1,02 (95 % PI: 0,74-1,42); p = 0,202.
Gydymas febuksostatu nebuvo susijęs su padidėjusiu mirčių dėl kardiovaskulinių reiškinių ar dėl bet kokios priežasties mirčių dažnumu nei visose grupėse apskritai, nei pacientų, kurie anksčiau persirgo miokardo infarktu, insultu ar ŪKS, pogrupyje. Apskritai, febuksostato grupėje buvo mažiau mirčių (62 mirtys dėl kardiovaskulinių reiškinių ir 108 mirtys dėl visų priežasčių) nei alopurinolio grupėje (82 mirtys nuo kardiovaskulinių reiškinių ir 174 mirtys dėl visų priežasčių).
Gydant febuksostatu, šlapimo rūgšties kiekis sumažėjo labiau, nei gydant alopurinoliu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikiems asmenims febuksostato maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas, kurį koordinačių

sistemoje riboja koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) didėjo proporcingai dozei po vienos ir kartotinių 10 mg – 120 mg dozių suvartojimo. Vartojant 120 mg – 300 mg febuksostato dozes, AUC didėjo greičiau, nei proporcingai dozei. Vartojant 10 mg – 240 mg dozes kas 24 valandas vaistinio preparato kaupimosi nepastebėta. Febuksostato tariamasis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) trunka apytiksliai 5–8 val.

Gyventojų grupių farmakokinetinės/farmakodinaminės analizės atliktos su 211 pacientų, sergančių hiperurikemija ir podagra, kurie buvo gydomi febuksostatu 40–240 mg per parą. Iš esmės, šių analizių pateikti febuksostato farmakokinetiniai parametrai atitinka su sveikais asmenimis gautus rezultatus. Tai rodo, kad sveikiems asmenims nustatytus farmakokinetinius/farmakodinaminius vertinimus galima taikyti ir podagra sergantiems pacientams.

Absorbcija

Febuksostatas absorbuojamas greitai (t_{max} yra 1,0–1,5 val) ir gerai (ne mažiau 84%). Po vienos ar kartotinių per burną vieną kartą per parą vartojamų 80 mg ir 120 mg dozių, C_{max} yra atitinkamai maždaug 2,8–3,2 µg/ml ir 5,0–5,3 µg/ml. Febuksostato, vartojamo tabletėmis, absoliutaus biologinio prieinamumo tyrimų neatlikta.

Po kartotinių vieną kartą per parą per burną vartojamų 80 mg dozių C_{max} sumažėjo 49%, o AUC – 18%; po vienos 120 mg dozės, vartojamos su riebiu maistu šie parametrai atitinkamai sumažėjos 38% ir 16%. Kliniškai reikšmingo procentinio šlapimo rūgšties koncentracijos serume pokyčio tyrimų metu nenustatyta (vartojant 80 mg kartotinę dozę). Tad febuksostato galima vartoti neatsižvelgiant į valgį.

Pasiskirstymas

Febuksostato tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) yra 29 – 75 l po 10–300 mg dozių suvartojimo per burną. Maždaug 99,2% febuksostato rišasi su plazmos baltymais (daugiausia su albuminu); šis kiekis nekinta, nepriklausomai nuo koncentracijos, kuri pasiekiama vartojant 80 mg ir 120 mg dozes. Apie 82% – 91% aktyviųjų metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Febuksostatas daugiausia metabolizuojamas konjugacijos būdu per uridino difosfato gliukuroniltransferazės (UDGT) fermentų sistemą ir oksidacijos būdu per citochromo P450 (CYP) sistemą. Identifikuoti penki farmakologiškai aktyvūs hidroksiliniai metabolitai, kurių trys randami žmonių plazmoje. *In vitro* tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad šiuos oksidacinius metabolitus daugiausia formuoja CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 arba CYP2C9, o febuksostato gliukoronidą daugiausia formuoja UGT 1A1, 1A8 ir 1A9.

Eliminacija

Febuksostatas šalinamas per kepenis ir per inkstus. Per burną suvartojus 80 mg ^{14}C pažymėtą febuksostato dozę, maždaug 49% suvartotos dozės rasta šlapime nepakitusio febuksostato pavidalu (3%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (30%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (13%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (3%). Be išsiskyrimo su šlapimu, maždaug 45% suvartotos dozės rasta išmatose nepakitusio febuksostato pavidalu (12%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (1%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (25%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (7%).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato C_{max} nepakito ir atitiko koncentraciją, nustatytą inkstų ligomis nesergantiems asmenims. Bendrasis febuksostato AUC vidurkis, kuris pacientų, nesergančių inkstų ligomis grupėje yra 7,5 µg h/ml, sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančių

pacientų grupėje padidėjo 1,8 kartus iki 13,2 µg val/ml. Aktyviųjų metabolitų C_{max} padidėjo 2 kartus, o AUC – 4 kartus. Tačiau pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasė pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato ir jo metabolitų C_{max} ir AUC reikšmingai nepakito, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų funkcijos sutrikimus (C klasė pagal *Child Pugh*) tyrimų neatlikta.

Amžius

Senyviems pacientams, per burną vartojusiems kartotines febuksostato dozes, reikšmingų febuksostato arba jo metabolitų AUC pokyčių, palyginti su jaunesniais sveikais asmenimis, nenustatyta.

Lytis

Moterų, per burną vartojusių kartotines febuksostato dozes C_{max} buvo 24%, o AUC 12% didesnės, nei vyrų. Tačiau atmetus kūno masės įtaką, abiejų lyčių C_{max} ir AUC buvo panašios. Dėl lyties dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis dažniausiai pastebėtas tik tada, kai ekspozicija viršydavo maksimalią ekspoziciją žmogui.

Su žiurkėmis atliktų modeliavimo ir imitacijos tyrimų duomenys rodo, kad duodant febuksostato su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų klinikinė dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau palyginti su ankstesne doze norint išvengti galimų kraujo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

Žiurkių patinams statistiškai reikšmingai padaugėjo šlapimo pūslės navikų (pereinamųjų ląstelių papilomų ir karcinomų) tik esant ksantino akmenų ir vaistinį preparatą skiriant didelėmis dozėmis, maždaug 11 kartų didesnėmis už ekspoziciją žmogui. Kitų tipų navikų atsiradimo dažnio reikšmingo padidėjimo pelių ir žiurkių patinams ir patelėms nepastebėta. Nuspręsta, kad šie rezultatai susiję su rūšims būdingu purino metabolizmu bei šlapimo sudėtimi ir klinikiniam vartojimui reikšmės neturi.

Standartinių genotoksinio poveikio testų duomenys biologiškai reikšmingo genotoksinio febuksostato poveikio neparodė.

Nustatyta, kad per burną vartojamos iki 48 mg/kg per parą febuksostato dozės žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ir dauginimosi funkcijai įtakos neturi.

Neįrodyta, kad febuksostatas kenkia vaisingumui, turi teratogeninį poveikį ar kenkia vaisiui. Didelės (maždaug 4,3 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui) dozės turėjo toksinį poveikį vaikingoms žiurkių patelėms, dėl kurio sumažėjo jauniklių išgyvenamumo indeksas ir sulėtėjo jų vystymasis. Teratologiniai tyrimai su vaikingomis žiurkių patelėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 4,3 kartus didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, ir su vaikingomis triušėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 13 kartų didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, teratogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Makrogolis 3350
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės (PVC/PVDC/PVC//aliuminio): po 14, 28, 56 arba 84 plėvele dengtas tabletes dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/18/1347/001
28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/002
56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/003
84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. kovo mėn. 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gruodžio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: http://www.ema.europa.eu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Krka 120 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg febuksostato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
- laktozė (monohidrato pavidalu): 109 mg.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rusvai geltonos, šiek tiek abipus išgaubtos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės su vagele abiejose pusėse. Tabletės dydis: maždaug 19 mm × 8 mm. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Febuxostat Krka skirtas lėtinės hiperurikemijos būklių, kurių metu jau yra uratų nuosėdų (įskaitant buvusius ar esančius podagrinius mazgelius ir (ar) podagrinį artritą), gydymui.

Febuxostat Krka skirtas suaugusiųjų hiperurikemijos, atsirandančios dėl kraujo sistemos piktybinių ligų gydymo chemoterapija, profilaktikai ir gydymui esant vidutinei ar didelei naviko lizės sindromo (NLS) rizikai.

Febuxostat Krka skirtas suaugusiesiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Podagra: Rekomenduojama per burną vartojamo Febuxostat Krka dozė yra 80 mg, vartojama vieną kartą per parą nepriklausomai nuo valgio. Jeigu po 2–4 gydymo savaičių šlapimo rūgšties serume yra > 6 mg/dl (357 µmol/l), galima skirti 120 mg Febuxostat Krka per parą.

Febuxostat Krka veikia pakankamai greitai; šlapimo rūgšties kiekio serume tyrimą galima pakartoti po 2 savaičių. Gydymo tikslas yra sumažinti ir palaikyti šlapimo rūgšties kiekį serume mažesnį kaip 6 mg/dl (357 µmol/l).

Ne mažiau kaip 6 mėnesius patartina atlikti podagros paūmėjimo profilaktiką (žr. 4.4 skyrių).

Naviko lizės sindromas:
Rekomenduojama geriamoji Febuxostat Krka dozė yra 120 mg vieną kartą per parą, neatsižvelgiant į valgymą.
Febuxostat Krka vartojimą reikia pradėti 2 dienas prieš pradedant gydymą citotoksiniais vaistiniais preparatais ir tęsti bent 7 dienas; tačiau, vertinant pagal klinikinę būklę, chemoterapijos trukmę, gydymas gali būti pratęstas iki 9 dienų.

Senyviems žmonėms
Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min), nėra pakankamai įvertintas (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Febuksostato veiksmingumo ir saugumo tyrimų pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C pagal *Child Pugh* klasifikaciją), neatlikta.
Podagra. Pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama vaistinio preparato dozė yra 80 mg. Apie pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, gydymą duomenys yra riboti.

Naviko lizės sindromas. III fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime (FLORENCE) į tyrimą neįtraukti tik pacientai su sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu. Įtrauktiems į tyrimą pacientams dozė, atsižvelgiant į kepenų funkciją, nebuvo koreguojama.

Vaikų populiacija
Febuxostat Krka vartojimo jaunesniems kaip 18 metų vaikams saugumas ir veiksmingumas nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.
Febuxostat Krka galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (taip pat žr. 4.8 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Lėtinės hiperurikemijos gydymas
Pacientus, kurie jau sirgo sunkiomis širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., miokardo infarktu, insultu arba nestabilia krūtinės angina), vaistinio preparato kūrimo laikotarpiu ir poregistracinio tyrimo (CARES) metu, gydant febuksostatu, palyginti su alopurinoliu, pastebėta daugiau mirtinų kardiovaskulinės sistemos reiškinių.
Tačiau vėlesnio poregistracinio tyrimo (FAST) metu, vertinant tiek mirtinų, tiek ir nemirtinų kardiovaskulinių reiškinių dažnį, febuksostatas nebuvo prastesnis už alopurinolį.
Šios grupės pacientus reikia gydyti laikantis didesnio atsargumo, jų būklę reikia reguliariai kontroliuoti. Daugiau informacijos apie febuksostato saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai žr. 4.8 ir 5.1 skyriuose.
Hiperurikemijos profilaktika ir gydymas, esant NLS (Naviko lizės sindromo) rizikai
Pacientams, kuriems taikoma chemoterapija dėl piktybinių kraujodaros navikų, ir kuriems naviko lizės sindromo rizika vertinama kaip vidutinė ar didelė, gydymas febuksostatu skiriamas stebint širdies funkciją, atitinkamai pagal klinikinę būklę.

Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

Vaistinį preparatą pateikus į rinką retai pasitaikė sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų,

įskaitant gyvybei pavojingus Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką. Dažniausiai šių reakcijų pasitaikė pirmaisiais gydymo febuksostatu mėnesiais. Kai kuriems iš šių pacientų pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimai ir (arba) jiems anksčiau buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas alopurinoliui. Kai kuriais atvejais sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais (bendraisiais) simptomais (*angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), kurios buvo susijusios su karščiavimu, hematologiniais, inkstų arba kepenų funkcijos pakitimais.

Pacientus reikia įspėti apie tokių reakcijų požymius ir simptomus, juos reikia atidžiai stebėti dėl alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pastebėjus sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromą, požymių, febuksostato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, nes laiku nutraukus gydymą prognozė yra geresnė. Jeigu pacientui pasireiškė alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą, tokiems pacientams atnaujinti gydymą febuksostatu draudžiama.

Ūminiai podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Negalima pradėti gydymo febuksostatu, kol visiškai nenurimo podagros priepuolis. Podagros priepuoliai gali ištikti gydymo pradžioje dėl pakitusio šlapimo rūgšties kiekio serume, nes tirpinami uratai, susikaupę audiniuose (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Gydymo febuksostatu pradžioje patartina atlikti ne trumpesnę kaip 6 mėnesių paūmėjimų profilaktiką nesteroidiniu vaistiniu preparatu nuo uždegimo (NVPNU) arba kolchicinu (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydymo febuksostatu metu ištinka podagros priepuolis, gydymo nutraukti nereikia. Podagros priepuolį reikia gydyti konkrečiam pacientui tinkamomis priemonėmis. Nuolatinis febuksostato vartojimas mažina podagros priepuolių dažnį ir intensyvumą.

Ksantino nusėdimas

Pacientams, kuriems uratų susidarymo greitis žymiai padidėjęs (pvz., dėl piktybinės ligos ar jos gydymo, sergant Lešo-Naijano (*Lesch-Nyhan)* sindromu), retais atvejais ksantino kiekis šlapime gali padidėti tiek, kad šlapimo takuose gali susidaryti jo nuosėdų. Pagrindiniame klinikiniame febuksostato tyrime pacientams su naviko lizės sindromu minėto reiškinio nestebėta. Kadangi pacientų, sergančių *Lesch-Nyhan* sindromu, gydymo patirties febuksostatu nėra, jų gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama.

Merkaptopurinas/azatioprinas

Febuksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merkaptopuriną/azatiopriną, nes febuksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merkaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį.
Kai toks derinys neišvengiamas, merkaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Pacientus reikia atidžiai stebėti ir merkaptopurino/azatioprino dozę palengva pritaikyti vertinant terapinį atsaką ir galimo toksinio poveikio pradžią.

Organų transplantacijos recipientai

Kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties organų transplantacijos recipientams nėra, febuksostato vartoti šiems pacientams nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Teofilinas

Kartu skiriant 80 mg febuksostato ir 400 mg vienkartinę dozę teofilino sveikiems asmenims, kokia nors farmakokinetinė sąveika nenustatyta (žr. 4.5 skyrių). 80 mg febuksostato galima skirti teofilinu gydomiems pacientams be teofilino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo pavojaus. Duomenų

120 mg febuksostato dozei nėra.

Kepenų sutrikimai

Jungtinio trečiosios fazės klinikinio tyrimo metu febuksostatą vartojusiems pacientams nustatyta nedidelių kepenų funkcijos tyrimų pakitimų (5,0%). Prieš pradedant gydymą febuksostatu, rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimą ir, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes, periodiškai jį kartoti vėliau (žr. 5.1 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai

Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu nustatytas TTH aktyvumo padidėjimas (> 5,5 µIU/ml) pacientams, ilgą laiką vartojusiems febuksostato (5,5%). Pacientams, kurių skydliaukės funkcija sutrikusi, febuksostatą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Febuxostat Krka tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija..
Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Merkaptopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febuksostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistinių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febuksostatas gali didinti minėtų vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų mielotoksiškumą.
Vad vartojant kartu febuksostato merkaptopurino/azatioprino dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).
Siūlomo dozės koregavimo, kuris buvo pagrįstas ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos duomenų analize, adekvatumas buvo patvirtintas klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais, vartojusiais vien azotiaprino 100 mg dozę ir sumažintą azotioprino (25 mg) dozę derinyje su febuksostatu (40 mg arba 120 mg), rezultatais.

Febuksostato sąveikos su citotoksine chemoterapija tyrimų neatlikta.
Febuksostato 120 mg per parą, naviko lizės sindromo pagrindinio tyrimo metu, buvo skiriama įvairių chemoterapinių vaistinių preparatų, įskaitant gydymą monokloniniais antikūnais, režimu. Tačiau vaistinio preparato-vaistinio preparato sąveika ir vaistinio preparato-ligos sąveika nebuvo tirta. Todėl negalima atmesti galimos sąveikos su bet kokiais vartojamais citotoksiniais vaistiniais preparatais.

Roziglitazonas/CYP2C8 substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad febuksostatas yra silpnas CYP2C8 inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kuriems buvo skiriama 120 mg febuksostato vieną kartą per parą ir 4 mg vienkartinė roziglitazono dozė, poveikio roziglitazono ir jo metabolito N-desmetilroziglitazono farmakokinetikai nenustatyta, kas rodo, kad roziglitazonas *in vivo* neslopina fermento CYP2C8 aktyvumo. Vadinasi, vartojant febuksostatą su roziglitazonu ar kitais CYP2C8 metabolizuojamais vaistiniais preparatais, jų dozių korekcija nebūtina.

Teofilinas

Buvo atliktas tyrimas su sveikais žmonėmis, kurio tikslas nustatyti, ar dėl KO slopinimo gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje (kadangi tokia sąveika buvo nustatyta su kitais KO inhibitoriais). Tyrimo rezultatai parodė, kad skiriant 80 mg febuksostato vieną kartą per parą ir 400 mg teofilino vienkartinę dozę, kokio nors poveikio teofilino farmakokinetikai ar saugumui nėra. Todėl kartu

skiriant 80 mg febuksostato ir teofilino specialių atsargumo priemonių imtis nebūtina. 120 mg febuksostato dozei duomenų nėra.

Naproksenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

Febuksostato metabolizmas priklauso nuo uridino glukuronoziltransferazės (UGT) fermentų. Todėl vaistiniai preparatai, slopinantys konjugaciją su gliukurono rūgštimi (pvz., NVPNU ir probenecidas), teoriškai gali turėti poveikį febuksostato šalinimui. Sveikiems asmenims, kartu vartojusiems febuksostato ir naprokseno 250 mg du kartus per parą, padidėjo febuksostato ekspozicija (C_{max} 28%, AUC 41%, o $t_{1/2}$ 26%). Klinikinių tyrimų metu naprokseno arba kitų NVPNU/Cox-2 inhibitorių vartojimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Febuksostatą galima vartoti kartu su naproksenu; febuksostato arba naprokseno dozių koreguoti nereikia.

Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

Stiprūs UGT fermentų induktoriai gali paskatinti febuksostato metabolizmą ir susilpninti jo veiksmingumą. Todėl 1-2 savaites nuo gydymo stipriu konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriumi pradžios rekomenduojama patikrinti šlapimo rūgšties kiekį serume. Ir atvirkščiai, nutraukus gydymą induktoriumi, gali padidėti febuksostato kiekis plazmoje.

Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

Febuksostatą galima vartoti kartu su kolchicinu arba indometacinu; febuksostato arba kartu vartojamos veikliosios medžiagos dozių koreguoti nereikia.

Nereikia koreguoti febuksostato dozės, kai jis vartojamas kartu su hidrochlorotiazidu.

Varfarino, vartojamo kartu su febuksostatu, dozės koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims febuksostato (80 mg arba 120 mg vieną kartą per parą) vartojant kartu su varfarinu, įtakos varfarino farmakokinetikai nenustatyta. Vartojant kartu su febuksostatu tarptautinis sunormintas santykis (*angl. INR)* ir VII faktoriaus aktyvumas nepasikeitė.

Dezipraminas/CYP2D6 substratai

In vitro tyrimais nustatyta, kad febuksostatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Tyrimo su sveikais pacientais metu, nuo 120 mg febuksostato dozės per parą vidutiniškai 22% padidėjo CYP2D6 substrato dezipramino AUC; tai rodo, kad febuksostatas turi silpną slopinamąjį poveikį CYP2D6 fermentui *in vivo*. Tad mažai tikėtina, kad vartojant febuksostatą su kitais CYP2D6 substratais reiktų koreguoti šių medžiagų dozes.

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Nustatyta, kad kartu geriant antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido, sulėtėja febuksostato absorbcija (maždaug 1 valanda) ir 32% sumažėja C_{max}, tačiau žymių AUC pokyčių nepastebėta. Todėl febuksostatą galima vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Labai ribotais duomenimis apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu, nepageidaujamo febuksostato poveikio nėštumui arba vaisiaus/naujagimio sveikatai nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui

nežinomas. Febuksostato nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar febuksostato išsiskiria į moters pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šios veikliosios medžiagos į patelių pieną išsiskiria ir ji turi neigiamą poveikį jauniklių vystymuisi. Pavojaus žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Febuksostato negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad duodant 48 mg/kg kūno svorio per parą su vaistinio preparato doze susijusio nepageidaujamo poveikio vaisingumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių). Febuxostat Krka poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant febuksostato pasireiškė mieguistumas, svaigulys, parestezija ir neryškus matymas. Prieš vairuodami, valdydami mechanizmus arba dalyvaudami pavojingoje veikloje pacientai turi būti visiškai įsitikinę, kad Febuxostat Krka neturi neigiamo poveikio jų gebėjimams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną febuksostato 10 mg - 300 mg dozę), poregistracinio saugumo tyrimų metu (FAST tyrimas: 3001 asmenų gydyti mažiausiai viena nuo 80 mg iki 120 mg doze) ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos sergantiems podagra pacientams buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, svaigulys, dusulys, niežėjimas, sąnarių skausmas, raumenų, galūnių skausmas, išbėrimas, edema ir nuovargis. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į febuksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais ir staigios kardialinės mirties atvejai, pasitaikė retai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant febuksostatą, pagal pasireiškimo dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus: dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100) ir retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1000).
Nepageidaujamų reakcijų dažnumas nustatytas, remiantis tyrimais po vaistinio preparato patekimo į rinką podagra sergantiems pacientams.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos,praneštos jungtinių 3 fazės ilgalaikių tęstinių tyrimų metu, poregistracinių saugumo tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką podagra sergantiems pacientams.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Retas Pancitopenija, trombocitopenija, agranuliocitozė*, anemija[#]
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui*
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas Padidėjęs tireotropinio hormono aktyvumas kraujyje, hipotirozė[#]
Akių sutrikimai	Nedažnas Neryškus matymas Retas

	Tinklainės arterijos okliuzija[#]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas*** Podagros paūmėjimas Nedažnas Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas Retas Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	Nedažnas Sumažėjęs libido, insomnija Retas Nervingumas, depresinė nuotaika[#], sutrikęs miegas[#]
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas Galvos skausmas, svaigulys Nedažnas Parestezija, hemiparezė, mieguistumas (somnolencija), letargija[#], pakitęs skonio pojūtis, hipestezija, uoslės jautrumo sumažėjimas Retas Sutrikęs skonio jutimas[#], deginimo pojūtis[#]
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas Ūžesys *(tinnitus*) Retas Svaigimas[#]
Širdies sutrikimai	Nedažnas Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai, kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada (žr. naviko lizės sindromas skyrių), sinusinė tachikardija (žr. naviko lizės sindromas skyrių), aritmija[#] Retas Staigi kardialinė mirtis*
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas, kraujavimas (žr. naviko lizės sindromas skyrių) Retas Kraujotakos kolapsas[#]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Dusulys Nedažnas Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija[#], kosulys, rinorėja[#] Retas Pneumonija[#]
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas Viduriavimas**, pykinimas Nedažnas Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas[#], pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refliuksas, vėmimas, burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne, opos burnoje, lūpų patinimas[#], pankreatitas Retas Skrandžio ir žarnyno perforacija[#], stomatitas[#]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas Kepenų funkcijos sutrikimas** Nedažnas Tulžies pūslės akmenligė Retas Hepatitas, gelta*, kepenų pažeidimas*, cholecistitas[#]

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Išėrimas (įskaitant toliau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. toliau), niežėjimas Nedažnas Dermatitas, dilgėlinė, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, nuplikimas, egzema[#], eritrema, prakaitavimas nakties metu[#], žvynelinė[#], niežtintis išbėrimas[#] Retas Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas*, angioneurozinė edema*, reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais (bendraisiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas[#] Nedažnas Artritas, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, bursitas, sąnarių patinimas[#], nugaros skausmas[#], raumenų ir skeleto sąstingis[#], sąnarių sąstingis Retas Rabdomiolizė*, rotatorių mažetės sindromas[#], reumatinė polimialgija[#]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija, skubus potraukis šlapintis, šlapimo takų infekcija[#] Retas Tubulointersticinis nefritas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas Sutrikusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas Edema, nuovargis Nedažnas Krūtinės skausmas, nemalonus pojūtis krūtinėje, skausmas[#], negalavimas[#] Retas Troškinimas, karščio pojūtis[#]
Tyrimai	Nedažnas Padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs TNS Retas Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas Sumušimas[#]

*Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistinį preparatą pateikus į rinką.

** Skubaus gydymo reikalaujantis neinfekcinės kilmės viduriavimas ir kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai jungtinių 3 fazės tyrimų metu dažniau pasireiškė pacientams, kartu vartojusiems kolchicino.
***Žr. 5.1 skyrių apie podagros priepuolių dažnį atskirų 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu.
#Nepageidaujamos rakcijos nustatytos poregistracinio saugumo tyrimų metu.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką febuksostato sukeltos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnsos)* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką, pasitaikė retai. Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnsos)* sindromui ir toksinei epidermio nekrolizei būdingas progresuojantis pūslelinis odos išbėrimas arba gleivinės pažeidimas ir akių sudirginimas. Febuksostato sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti šiais simptomais: infiltraciniu makulopapuliniu odos išbėrimu, išplitusiu arba eksfoliaciniu išbėrimu, taip pat odos pažeidimais, veido edema, karščiavimu, kraujo pokyčiais (trombocitopenija) ir eozinofilija, vieno ar kelių organų pažeidimais (kepenų arba inkstų, įskaitant tubulointersticinį nefritą) (žr. 4.4 skyrių).

Dažnai pasitaikė podagros paūmėjimas, pasireiškęs greitai po gydymo pradžios pirmaisiais gydymo mėnesiais. Vėliau podagros priepuolių dažnis mažėja. Rekomenduojama taikyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Naviko lizės sindromas

Saugumo savybių santrauka

Randomizuotame dvigubai aklame, 3 fazės pagrindiniame tyrime FLORENCE (FLO-01), kuriame febuksostatas buvo lyginamas su alopurinoliu (tyrime dalyvavo 346 pacientai, kuriems buvo taikyta chemoterapija dėl kraujo piktybinių susirgimų, turintiems vidutinę ar didelę NLS riziką), šalutiniai reiškiniai nustatyti tiktai 22 (6,4%) pacientams, po 11 (6,4%) kiekvienoje gydymo grupėje. Daugelis nepageidaujamų reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo.
Apskritai, FLORENCE tyrimas nenustatė jokių ypatingų nepageidaujamų reakcijų, lyginant su ankstesne podagros gydymo febuksostatu patirtimi, išskyrus tris nepageidaujamas reakcijas (išvardytas aukščiau pateiktoje 1 lentelėje).

Širdies sutrikimai
Nedažnas: kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada, sinusinė tachikardija.

Kraujagyslių sutrikimai
Nedažnas: kraujavimas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pacientams, pavartojusiems per daug vaistinio preparato, taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai podagrai gydyti, šlapimo rūgšties sintezę slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – M04AA03.

Veikimo mechanizmas

Šlapimo rūgštis yra purino metabolizmo žmogaus organizme galutinis produktas; jis susidaro šia seka: hipoksantinas → ksantinas → šlapimo rūgštis. Abi sekos reakcijas katalizuoja ksantino oksidazė (KO). Febuksostatas yra 2-ariltiazolio darinys, kurio gydomasis poveikis mažinant šlapimo rūgšties kiekį serume pasireiškia dėl selektyvaus KO slopinimo. Febuksostatas yra stiprus nepurininis selektyvusis KO inhibitorius (NP SKOI), kurio slopinamoji Ki vertė in vitro yra mažesnė už vieną nanomolį. Nustatyta, kad febuksostatas stipriai slopina abi KO formas: oksiduotąją ir redukuotąją. Terapinės febuksostato koncentracijos neslopina kitų purino arba pirimidino metabolizme dalyvaujančių fermentų: guanino deaminazės, hipoksantinguanino fosforiboziltransferazės, orotato fosforiboziltransferazės, orotidino monofosfato dekarboksilazės arba purino nukleozido fosforilazės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Podagra

Febuksostato veiksmingumas nustatytas trijų 3 fazės pagrindinių tyrimų (du pagrindiniai APEX ir FACT tyrimai, papildomas CONFIRMS tyrimas aprašyti žemiau) metu, kuriuose dalyvavo 4101 pacientas, sergantis hiperurikemija ir podagra. Abiejų pagrindinių 3 fazės tyrimų metu nustatyta, kad febuksostatas geriau sumažina ir palaiko šlapimo rūgšties kiekį serume, lyginant su alopurinoliu. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis APEX ir FACT tyrimuose buvo pacientų santykis, kuriems ne mažiau kaip per 3 kasmėnesinius vizitus šlapimo rūgšties kiekis serume buvo < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). Papildomo 3 fazės CONFIRMS tyrimo, kurio rezultatai gauti po febuksostato registracijos buvo pirmą kartą paskelbti, pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija paskutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl. Šiuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems persodinti organai (žr 4.2 skyrių).

APEX tyrimas: alopurinolio ir placebo kontroliuojamas febuksostato veiksmingumo tyrimas (*angl. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX*) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 28 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyti vienas tūkstantis septyniasdešimt du pacientai (1072): placebo grupę (n=134), febuksostato 80 mg per parą grupę (n=267), febuksostato 120 mg per parą grupę (n=269), febuksostato 240 mg per parą (n=134) arba alopurinolio grupę (300 mg per parą, (n=258) buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo ≤ 1,5 mg/dl, o 100 mg per parą [n=10] buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo > 1,5 mg/dl, bet ≤ 2,0 mg/dl). Kaip saugumo įvertinimo dozė buvo naudojama dviejų šimtų keturiasdešimties mg febuksostato dozė (dukart didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę).

APEX tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem febuksostato 80 mg per parą ir febuksostato 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) dozėmis, sumažinant šlapimo rūgšties serume (sŠR) kiekį žemiau 6 mg/dl (357 µmol/l) ribos (žr. 2 lentelę ir 1 pav.).

FACT tyrimas: alopurinolio kontroliuojamas febuksostato tyrimas (angl. *Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 52 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyta septyni šimtai šešiasdešimt pacientų (760): febuksostato 80 mg per parą grupę (n=256), febuksostato 120 mg per parą grupę (n=251) arba alopurinolio 300 mg per parą grupę (n=253).

FACT tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem febuksostato 80 mg per parą ir febuksostato 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg doze, sumažinant sŠR kiekį žemiau 6 mg/dl (357 µmol/l) ribos.

2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

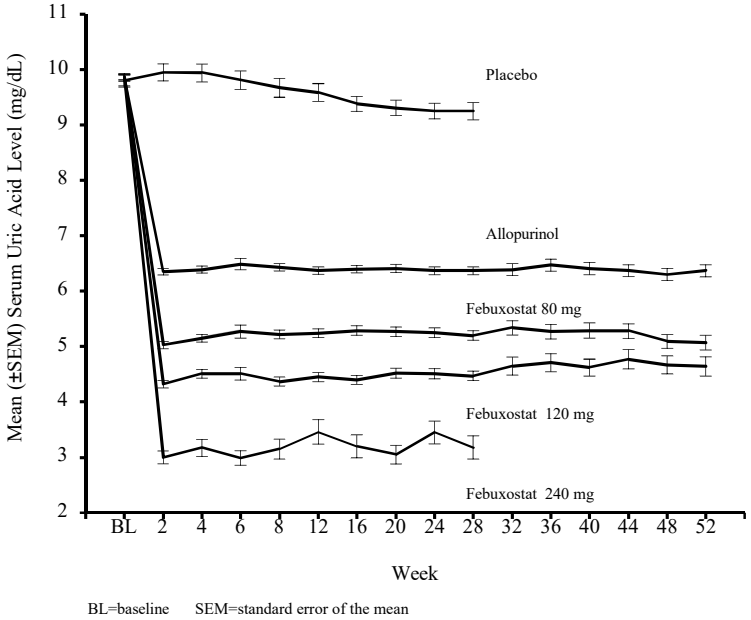
2 lentelė
Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) per paskutinius tris kasmėnesinius vizitus

Tyrimas	Febuksostatas 80 mg per parą	Febuksostatas 120 mg per parą	Alopurinolis 300 / 100 mg per parą[1]
APEX (28 sav.)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 sav.)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Susumuoti rezultatai	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

[1] pacientų, vartojusių 100 mg per parą dozę (n=10, tai pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume > 1,5, bet ≤ 2,0 mg/dl) ir 300 mg per parą dozę (n=509) rezultatai buvo analizuojami bendrai.
* p < 0,001 palyginti su alopurinoliu, # p < 0,001 palyginti su 80 mg

Febuksostatas mažino šlapimo rūgšties kiekį serume greitai ir nuolat. Šlapimo rūgšties kiekio serume sumažėjimas < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) nustatytas per 2 savaitės vizitą ir išsilaikė viso tyrimo metu. Pagrindžiamųjų 3 fazės tyrimų metu nustatyti šlapimo rūgšties serume vidurkio pokyčiai per ilgą laiką pavaizduoti 1 pav.

1 pav. Apibendrinti jungtinių pagrindinių 3 fazės tyrimų vidutinio šlapimo rūgšties kiekio serume rezultatai



Pastaba: 509 pacientai vartojo 300 mg alopurinolio per parą; 10 pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo > 1,5, bet ≤ 2,0 mg/dl, vartojo 100 mg per parą dozę. (10 pacientų iš 268 APEX tyrimo pacientų).
Febuksostato saugumui įvertinti buvo naudojama 240 mg dozė, kuri yra dvigubai didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę.

CONFIRMS tyrimas buvo 3 fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamas 26 savaičių trukmės tyrimas siekiant nustatyti febuksostato 40 mg ir 80 mg dozių saugumą ir veiksmingumą palyginti su 300 mg arba 200 mg alopurinolio doze sergantiems podagra ir hiperurikemija. Tirti 2692 pacientai: febuksostato 40 mg per parą (n=757), febuksostato 80 mg per parą (n=756) arba alopurinolis 300/200 mg per parą (n=756). Mažiausiai 65% pacientų buvo nustatytas lengvas arba vidutinis inkstų

funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-89 ml/min.). Podagros priepuolio profilaktika buvo privaloma 26 savaites.
Pacientai, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija galutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl (357 µmol/l), sudarė 45% febuksostato 40 mg grupėje, 67% - febuksostato 80 mg grupėje, 42% alopurinolio 300/200 mg grupėje.

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pirminė vertinamoji baigtis
APEX tyrimo metu buvo vertinamas vaistinio preparato veiksmingumas 40 pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (t. y. kai pradinis kreatinino klirensas < 1,5 mg/dl, bet ≤2,0 mg/dl). Inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu pateko į alopurinolio grupę, buvo skiriama 100 mg vaistinio preparato dozė per parą. Febuksostato grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis konstatuota 44% (80 mg per parą), 45% (120 mg per parą) ir 60% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 0% alopurinolio 100 mg per parą ir placebo grupėmis.

Procentinės šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimo išraiškos kliniškai reikšmingų skirtumų sveikiems asmenims, nepriklausomai nuo jų inkstų būsenos, nenustatyta (58% pacientų, kurių inkstų funkcija normali ir 55% pacientų, kurių inkstų funkcija stipriai sutrikusi).

CONFIRMS tyrime buvo numatyta prospektyvi pacientų su podagra ir inkstų funkcijos sutrikimu analizė; nustatyta, kad febuksostatas buvo reikšmingai veiksmingesnis mažinant šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume iki <6 mg/dl palyginti su 300/200 mg alopurinolio paros doze tiems pacientams, kurie sirgo podagra ir lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (65% tirtų pacientų).

Pacientų, kurių sŠR ≥ 10 mg/dl, pogrupio pirminė vertinamoji baigtis
Maždaug 40% pacientų (abiejuose APEX ir FACT tyrimuose) pradinis sŠR buvo ≥ 10 mg/dl. Šio pogrupio febuksostato grupėje pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis (sŠR <6 mg/dl bent trijų apsilankymų metu) konstatuota 41% (80 mg per parą), 48% (120 mg per parą) ir 66% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 9% alopurinolio 300 mg/100 mg per parą ir 0% placebo grupėmis.

CONFIRMS tyrime pasiekusių pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį (sŠR kiekį < 6,0 mg/dl baigiamojo apsilankymo metu) pacientų, kurių šlapimo rūgšties išeities kiekis kraujo serume buvo ≥10 mg/dl, dalis buvo 27% (66/249) vartojusių febuksostato 40 mg doze vieną kartą per parą grupėje, 49% (125/254) vartojusių febuksostato 80 mg dozę vieną kartą per parą grupėje ir 31% (72/230) vartojusių alopurinolio 300/200 mg dozę vieną kartą per parą grupėje.

Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas
APEX tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febuksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febuksostato 80 mg doze grupe (28%), 300 mg alopurinolio doze (23%) ir placebu (20%). Priepuoliai dažnėjo profilaktikos laikotarpiu, po to palengva retėjo. Tarp 8 ir 28 savaitės priepuoliai buvo gydyti 46-55% pacientų. Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites(24-28 savaitė) stebėti 15% (febuksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 14% (alopurinolio 300 mg dozė), 20% (placebo) pacientų.

FACT tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febuksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febuksostato 80 mg doze grupe (22%), 300 mg alopurinolio doze (21%). Po 8 savaičių profilaktikos laikotarpio priepuolių dažnumas padidėjo, po to palengva retėjo (8-52 savaitę podagros priepuoliai gydyti nuo 64% iki 52% pacientų). Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (49-52 savaitė) stebėti 6-8% (febuksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 11% (alopurinolio 300 mg dozė) pacientų.

Pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros priepuolius (APEX ir FACT tyrimų metu), santykis buvo mažesnis grupėse, kuriose pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl arba < 4,0 mg/dl, palyginti su grupe, kurioje pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo ≥ 6,0 mg/dl per paskutines 32 gydymo periodo savaites (intervalais nuo 20 savaitės iki 24 savaitės ir nuo 49 savaitės iki 52 savaitės).

CONFIRMS tyrimo metu dalis pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros paūmėjimą (nuo pirmos

dienos iki 6 mėnesio imtinai), sudarė 31% febuksostato 80 mg dozės grupėje ir 25% alopurinolio grupėje. Podagros paūmėjimo gydymo dažnumas pacientų, vartojusių febuksostato 80 mg ir 40 mg dozes, grupėse nesiskyrė.

Ilgalaikiai atvirieji tęstiniai tyrimai
EXCEL tyrimas (C02-021): šis tyrimas buvo 3 fazės trijų metų atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, alopurinoliu kontroliuojamas saugumo pratęsimo tyrimas su pacientais, užbaigusiais pagrindinius 3 fazės tyrimus (APEX arba FACT). Tyrime iš viso dalyvavo 1086 pacientai: febuksostato 80 mg per parą (n=649), febuksostato 120 mg per parą (n=292) ir alopurinolis 300/100 mg per parą (n=145). Apie 69% pacientų nereikėjo jokių keitimų pasiekiant galutinį stabilų gydymą. Iš tyrimo buvo išbraukiami pacientai, kurių sŠR tris kartus iš eilės buvo >6,0 mg/dl. Šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume buvo palaikomas stebėjimo metu (tai yra 91-93% pacientų, kurių pradinis gydymas buvo atitinkamai 80 mg ir 120 mg febuksostato, sŠR buvo <6 mg/dl 36-tą gydymo mėnesį).
Trijų metų duomenys parodė, kad podagros priepuolių sumažėja praktiškai mažiau nei 4% pacientų, kuriems reikalingas priepuolio gydymas (t.y. daugiau nei 96% pacientų nereikėjo gydyti priepuolio) 16-24 ir 30-36 mėnesį.

Baigiamojo apsilankymo metu 46% ir 38% pacientų, kurie baigiamojo stabilaus gydymo metu atitinkamai vartojo 80 mg arba 120 mg febuksostato per parą, buvo pilnai išnykę palpuojami tofusai, palyginti su jų pradine būkle.

FOCUS tyrimas (TMX-01-005) buvo 5 metų trukmės 2 fazės atvirasis, daugiacentris saugumo tyrimas su pacientais, kurie užbaigė febuksostato 4 savaičių dvigubai aklą vartojimą tyrime TMX-00-004.

Tyrime dalyvavo 116 pacientų, iš pradžių vartojusių 80 mg febuksostato per parą. 62% pacientų, siekiant palaikyti sŠR<6 mg/dl koncentraciją jokios dozės korekcijos nereikėjo, 38% pacientų dozę reikėjo koreguoti, kad būtų pasiekta galutinė stabili dozė.

Vartojant bet kurią febuksostato dozę pacientų, kurių kraujyje šlapimo rūgšties koncentracija buvo <6,0 mg/dl (357 µmol/l) galutinio apsilankymo metu, dalis buvo didesnė negu 80% (81-100%).

3 fazės klinikinių tyrimų metu buvo stebimi lengvi kepenų funkcijos tyrimų sutrikimai pacientams, gydytiems febuksostatu (5,0%). Šie rodikliai buvo panašūs į rodiklius, kurie buvo užfiksuoti alopurinoliui (4,2%) (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėtas TTH padidėjimas (>5,5 µIU/ml) ilgą laiką gydant pacientus febuksostatu (5,5%) ir gydant alopurinoliu (5,8%) ilgalaikių atvirų tęstinių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikiai poregistraciniai klinikiniai tyrimai
IV fazės CARES tyrimas buvo daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, ne mažesnės naudos tyrimas, atliktas siekiant įvertinti febuksostato ir alopurinolio vartojimo išeitis pacientams, sergantiems podagra ir sunkia kardiovaskuline liga, įskaitant miokardo infarktą (MI), hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos, širdies vainikinių arba smegenų kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūras, insultą, hospitalizaciją dėl praeinančio smegenų išemijos priepuolio, periferinių kraujagyslių ligą arba cukrinį diabetą su smulkiųjų arba stambiųjų kraujagyslių pažeidimu.
Norint pasiekti, kad sŠR būtų mažesnis negu 6 mg/dl, febuksostato dozė buvo didinama nuo 40 mg iki 80 mg (atsižvelgiant į inkstų funkciją), o alopurinolio dozė buvo didinama po 100 mg nuo 300 mg iki 600 mg pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvas funkcijos sutrikimas, bei nuo 200 mg iki 400 mg pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo.
CARES pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo didžiojo nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reškinio (*angl.: major adverse cardiovascular events* (MACE)), tai yra nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, mirties dėl kardiovaskulinės ligos arba nestabiliosios krūtinės anginos su neatidėliotina širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra, pasireiškimo. Vertinamosios baigtys (pirminė ir antrinė) buvo analizuojamos pagal numatytų gydyti pacientų populiacijos (*angl.: intention-to-treat, ITT*) analizę, įskaitant visus tiriamuosius, paskirstytus atsitiktinės atrankos būdu ir pavartojusius mažiausiai vieną dvigubai koduoto tyrimo vaistinio preparato dozę.

Iš viso 56,6 % pacientų anksčiau laiko nutraukė gydymą ir 45 % atvyko ne į visus tyrimo vizitus.
Iš viso stebėta 6190 pacientų, jų stebėjimo mediana - 32 mėn., febuksostato grupės pacientų (n = 3098) ekspozicijos mediana buvo 728 dienos, alopurinolio grupės pacientų - 719 dienų (n = 3092).
Pirminė vertinamoji baigtis (MACE) febuksostato ir alopurinolio gydymo grupėse buvo panaši (atitinkamai 10,8% ir 10,4% pacientų; RS 1,03; abipusis pakartotinis 95% PI 0,89 - 1,21).
Analizuojant MACE komponentus, mirties dėl kardiovaskulinės ligos atvejų dažnis febuksostato grupėje, palyginti su alopurinoliu, buvo reikšmingai didesnis (4,3%, palyginti su 3,2% pacientų; RS 1,34; 95% PI 1,03-1,73). Kitų MACE reiškinių dažnis febuksostato ir alopurinolio grupėse buvo panašus: nemirtino MI (3,6%, palyginti su 3,8% pacientų; RS 0,93; 95% PI 0,72-1,21), nemirtino insulto (2,3% palyginti su 2,3% pacientų, RS 1,01, 95% PI 0,73-1,41) ir neatidėliotina revaskuliarizacijos procedūra dėl nestabiliosios krūtinės anginos (1,6%, palyginti su 1,8% pacientų; RS 0,86; 95% PI 0,59-1,26). Bet kokios priežasties sukeltas mirtingumas taip pat buvo reikšmingai didesnis gydant febuksostatu palyginti su alopurinoliu (7,8%, palyginti su 6,4% pacientų; RS 1,22; 95% PI 1,01 - 1,47), kurį daugiausia nulėmė didesnis mirties atvejų skaičius dėl kardiovaskulinių ligų (žr. 4.4 skyrių).
Sprendimo hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, dėl nesusijusios su išemija širdies aritmijos, venų tromboembolijos reiškinių bei dėl praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio dažnis buvo panašus vartojant febuksostato ir alopurinolio.

FAST tyrimas buvo prospektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, koduotos baigties palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo palyginamas febuksostato ir alopurinolio vartojimo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai lėtine hiperurikemija sergantiems pacientams (sąlygomis, kai jau pasireiškia uratų nuosėdos) ir rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai veiksnius (pvz., 60 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas širdies-kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys). Tinkami pacientai prieš atsitiktinį imčių paskirstymą buvo gydomi alopurinoliu, prireikus dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, Europos priešreumatinės lygos (angl. sutr. *EULAR*) rekomendacijas ir patvirtintą dozavimą. Įvadinės alopurinolio fazės pabaigoje, pacientai, kurių sŠR koncentracija buvo < 0,36 mmol/l (< 6 mg/dl), arba kurie vartojo didžiausią toleruojamą arba didžiausią leistiną alopurinolio dozę, santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes gydytis febuksostatu arba alopurinoliu. FAST tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki bet kokio pirmojo įvykio, įtraukto į APTC (angl. *Anti-Platelet Trialists Collaboration*) sudėtinę baigtį, pasireiškimo, kuris apėmė: 1) hospitalizaciją dėl nemirtino miokardo infarkto/teigiamą ūminio koronarinio sindromo (ŪKS, *angl. sutr. ACS*) biomarkerį; 2) nemirtiną insultą; 3) mirtį dėl širdies-kraujagyslių įvykio. Pirminė analizė buvo pagrįsta gydymo metodu (GM).
Atsitiktinai buvo suskirstyti iš viso 6128 pacientai: 3063 gydymui febuksostatu, 3065 gydymui alopurinoliu. Pirminės gydymo trukmės analizės metu nustatyta, kad febuksostato poveikis buvo ne mažesnis už alopurinolio pagal pirminės vertinamosios baigties dažnį, pasireiškusį 172 vartojusiems febuksostatą pacientams (1,72/100 paciento metų), palyginti su 241 vartojusiu alopurinolį pacientu (2,05/100 paciento metų), koreguotas RS 0,85 (95 % PI: 0,70, 1,03), p < 0,001). Gydymo trukmės pirminės vertinamosios baigties analizė pacientų, kurie anamnezėje nurodo persirgtą miokardo infarktą, insultą arba ŪKS, pogrupyje reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta: febuksostato grupėje buvo 65 (9,5 %), alopurinolio grupėje 83 (11,8 %) pacientai; koreguotas RS 1,02 (95 % PI: 0,74-1,42); p = 0,202.
Gydymas febuksostatu nebuvo susijęs su padidėjusiu mirčių dėl kardiovaskulinių reiškinių ar dėl bet kokios priežasties mirčių dažnumu nei visose grupėse apskritai, nei pacientų, kurie anksčiau persirgo miokardo infarktu, insultu ar ŪKS, pogrupyje. Apskritai febuksostato grupėje buvo mažiau mirčių (62 mirtys dėl kardiovaskulinių reiškinių ir 108 mirtys dėl visų priežasčių) nei alopurinolio grupėje (82 mirtys nuo kardiovaskulinių reiškinių ir 174 mirtys dėl visų priežasčių).
Gydant febuksostatu, šlapimo rūgšties kiekis sumažėjo labiau, nei gydant alopurinoliu.

Naviko lizės sindromas

Febuksostato veiksmingumas ir saugumas naviko lizės sindromo profilaktikoje ir gydyme buvo vertintas FLORENCE (FLO-01) tyrime. Šio tyrimo duomenimis febuksostato veiksmingiau ir greičiau sumažino uratų koncentraciją serume, lyginant su alopurinoliu.

FLORENCE buvo randomizuotas (1:1), dvigubai aklas, III fazės pagrindinis tyrimas, lyginantis febuksostato 120 mg (skiriamo vieną kartą per parą) su alopurinolio (skiriamo nuo 200 iki 600 mg per parą) veiksmingumą, kontroliuojant serumo šlapimo rūgštį. Vidutinė alopurinolio paros dozė buvo 349.7 ± 112,90 mg (± standartinė paklaida). Atrinkti ir tinkami tyrimui pacientai turėjo būti kandidatais gydyti alopurinoliu arba jie nebuvo gydyti rasburikaze. Tyrimo pirminiais tikslais buvo šlapimo rūgšties koncentracijos serume (t.y. uratų "plotas po kreive" – $AUCsUA_{1-8}$) ir kreatinino koncentracijos serume (sC) pokyčiai 8 gydymo dieną, lyginant su pradiniais duomenimis.
Iš viso tyrime dalyvavo 346 pacientai, sergantys piktybinėmis kraujo ligomis ir kurie buvo gydomi chemoterapija, kuriems naviko lizės sindromo rizika buvo vertinama kaip vidutinė ar didelė. Vidutinės šlapimo rūgšties koncentracijos ploto po kreive (AUC sUA1-8; mg x val/dl) sumažėjimas gydant febuksostatu buvo reikšmingai didesnis nei gydant alopurinoliu (514,0 ± 225,71 lyginant su 708,0 ± 234,42; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: -196,794 [95% pasikliautinas intervalas: -238,600 ; -154,988]; p < .0001). Dar daugiau, gydant febuksostatu vidutinė serumo šlapimo rūgšties koncentracija per pirmąsias 24 val. ir bet kuriuo tolimesniu laikotarpiu buvo reikšmingai mažesnė. Reikšmingo skirtumo, vertinant vidutinį kreatinino koncentracijos serume pokytį(%) febuksostato ir alopurinoliu gydomų pacientų grupėse, nebuvo (atitinkamai, -0,83 ± 26,98 ir -4,92 ± 16,70 reikšmingai; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: 4.0970 [95% pasikliautinas intervalas: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). Vertinant antrinius tyrimo tikslus, reikšmingo skirtumo tarp laboratorinio NLS dažnio (8.1% febuksostato grupėje ir 9,2% alopurinolio grupėje, reikšmingai; santykinė rizika: 0,875 [95% pasikliautinis intervalas: 0,4408 ; 1,7369]; p=0,8488) ir klinikinio NLS dažnio(1,7% febuksostato ir 1,2% alopurinolio grupėse, reikšmingai; santykinė rizika: 0,994 [95% pasikliautinis intervalas: 0,9691 ; 1,0199]; p=1,0000) nenustatyta. Nuo gydymo atsiradusių šalutinių požymių ir simptomų, ir vaistų sukeltų šalutinių poveikių dažniai buvo, atitinkamai, 67,6% ir 6,4% febuksostato grupėje ir 64,7% bei 6,4% alopurinolio grupėje, patikimai).
FLORENCE tyrimas nustatė, kad febuksostatas buvo veiksmingesnis, kontroliuojant pacientų šlapimo rūgšties koncentraciją serume nei alopurinolis pacientams, atrinktiems gydymui pastaruoju vaistiniu preparatu. Duomenų, lyginančių febuksostato ir rasburikazės vaistinius preparatus, kol kas nėra. Febuksostato veiksmingumas ir saugumas pacientams su ūminiu sunkiu NLS nenustatytas, pavyzdžiui tiems, kuriems gydymas kitais uratų koncentraciją serume mažinančiais vaistiniais preparatais, buvo neefektyvus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikiems asmenims febuksostato maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas, kurį koordinačių sistemoje riboja koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) didėjo proporcingai dozei po vienos ir kartotinių 10 mg – 120 mg dozių suvartojimo. Vartojant 120 mg – 300 mg febuksostato dozes, AUC didėjo greičiau, nei proporcingai dozei. Vartojant 10 mg – 240 mg dozes kas 24 valandas vaistinio preparato kaupimosi nepastebėta. Febuksostato tariamasis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) trunka apytiksliai 5–8 val.

Gyventojų grupių farmakokinetinės/farmakodinaminės analizės atliktos su 211 pacientų, sergančių hiperurikemija ir podagra, kurie buvo gydomi febuksostatu 40–240 mg per parą. Iš esmės, šių analizių pateikti febuksostato farmakokinetiniai parametrai atitinka su sveikais asmenimis gautus rezultatus. Tai rodo, kad sveikiems asmenims nustatytus farmakokinetinius/farmakodinaminius vertinimus galima taikyti ir podagra sergantiems pacientams.

<u>Absorbcija</u>

Febuksostatas absorbuojamas greitai (t_{max} yra 1,0–1,5 val.) ir gerai (ne mažiau 84%). Po vienos ar kartotinių per burną vieną kartą per parą vartojamų 80 mg ir 120 mg dozių, C_{max} yra atitinkamai maždaug 2,8–3,2 µg/ml ir 5,0–5,3 µg/ml. Febuksostato, vartojamo tabletėmis, absoliučiojo biologinio prieinamumo tyrimų neatlikta.

Po kartotinių vieną kartą per parą per burną vartojamų 80 mg dozių C_{max} sumažėjo 49%, o AUC – 18%; po vienos 120 mg dozės, vartojamos su riebiu maistu šie parametrai atitinkamai sumažėjos 38% ir 16%. Kliniškai reikšmingo procentinio šlapimo rūgšties koncentracijos serume pokyčio tyrimų metu nenustatyta (vartojant 80 mg kartotinę dozę). Tad febuksostato galima vartoti neatsižvelgiant į valgį.

Pasiskirstymas

Febuksostato tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) yra 29 – 75 l po 10–300 mg dozių suvartojimo per burną. Maždaug 99,2% febuksostato rišasi su plazmos baltymais (daugiausia su albuminu); šis kiekis nekinta, nepriklausomai nuo koncentracijos, kuri pasiekiama vartojant 80 mg ir 120 mg dozes. Apie 82% – 91% aktyviųjų metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Febuksostatas daugiausia metabolizuojamas konjugacijos būdu per uridino difosfato gliukuroniltransferazės (UDGT) fermentų sistemą ir oksidacijos būdu per citochromo P450 (CYP) sistemą. Identifikuoti penki farmakologiškai aktyvūs hidroksiliniai metabolitai, kurių trys randami žmonių plazmoje. In vitro tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad šiuos oksidacinius metabolitus daugiausia formuoja CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 arba CYP2C9, o febuksostato gliukoronidą daugiausia formuoja UGT 1A1, 1A8 ir 1A9.

Eliminacija

Febuksostatas šalinamas per kepenis ir per inkstus. Per burną suvartojus 80 mg ^{14}C pažymėtą febuksostato dozę, maždaug 49% suvartotos dozės rasta šlapime nepakitusio febuksostato pavidalu (3%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (30%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (13%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (3%). Be išsiskyrimo su šlapimu, maždaug 45% suvartotos dozės rasta išmatose nepakitusio febuksostato pavidalu (12%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (1%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (25%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (7%).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato C_{max} nepakito ir atitiko koncentraciją, nustatytą inkstų ligomis nesergantiems asmenims. Bendrasis febuksostato AUC vidurkis, kuris pacientų, nesergančių inkstų ligomis grupėje yra 7,5 µg h/ml, sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų grupėje padidėjo 1,8 kartus iki 13,2 µg val./ml. Aktyviųjų metabolitų C_{max} padidėjo 2 kartus, o AUC – 4 kartus. Tačiau pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasė pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato ir jo metabolitų C_{max} ir AUC reikšmingai nepakito, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C kalsė pagal *Child Pugh*) tyrimų neatlikta.

Amžius

Senyviems pacientams, per burną vartojusiems kartotines febuksostato dozes, reikšmingų febuksostato arba jo metabolitų AUC pokyčių, palyginti su jaunesniais sveikais asmenimis, nenustatyta.

Lytis

Moterų, per burną vartojusių kartotines febuksostato dozes C_{max} buvo 24%, o AUC 12% didesnės, nei vyrų. Tačiau atmetus kūno masės įtaką abiejų lyčių C_{max} ir AUC buvo panašios. Dėl lyties dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis dažniausiai pastebėtas tik tada, kai ekspozicija viršydavo maksimalią ekspoziciją žmogui.

Su žiurkėmis atliktų modeliavimo ir imitacijos tyrimų duomenys rodo, kad duodant febuksostato su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų klinikinė dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau palyginti su ankstesne doze norint išvengti galimų kraujo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

Žiurkių patinams statistiškai reikšmingai padaugėjo šlapimo pūslės navikų (pereinamųjų ląstelių papilomų ir karcinomų) tik esant ksantino akmenų ir vaistinį preparatą skiriant didelėmis dozėmis, maždaug 11 kartų didesnėmis už ekspoziciją žmogui. Kitų tipų navikų atsiradimo dažnio reikšmingo padidėjimo pelių ir žiurkių patinams ir patelėms nepastebėta. Nuspręsta, kad šie rezultatai susiję su rūšims būdingu purino metabolizmu bei šlapimo sudėtimi ir klinikiniam vartojimui reikšmės neturi.

Standartinių genotoksinio poveikio testų duomenys biologiškai reikšmingo genotoksinio febuksostato poveikio neparodė.

Nustatyta, kad per burną vartojamos iki 48 mg/kg per parą febuksostato dozės žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ir dauginimosi funkcijai įtakos neturi.

Neįrodyta, kad febuksostatas kenkia vaisingumui, turi teratogeninį poveikį ar kenkia vaisiui. Didelės (maždaug 4,3 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui) dozės turėjo toksinį poveikį vaikingoms žiurkių patelėms, dėl kurio sumažėjo jauniklių išgyvenamumo indeksas ir sulėtėjo jų vystymasis. Teratologiniai tyrimai su vaikingomis žiurkių patelėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 4,3 kartus didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, ir su vaikingomis triušėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 13 kartų didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, teratogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Makrogolis 3350
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės (PVC/PVDC/PVC//aliuminio): po 14, 28, 56 arba 84 plėvele dengtas tabletes dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/18/1347/005
28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/006
56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/007
84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. kovo mėn. 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gruodžio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: http://www.ema.europa.eu

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Krka 80 mg plėvele dengtos tabletės

febuksostatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg febuksostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (monohidrato pavidalu).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/18/1347/001
28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/002
56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/003
84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Krka 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Krka 120 mg plėvele dengtos tabletės

febuksostatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg febuksostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (monohidrato pavidalu).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/18/1347/005
28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/006
56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/007
84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/18/1347/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Krka 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

PVC/PVDC/PVC//ALIUMINIO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Krka 80 mg tabletės

febuksostatas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

PVC/PVDC/PVC//ALIUMINIO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Krka 120 mg tabletės

febuksostatas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Febuxostat Krka 80 mg plėvele dengtos tabletės
Febuxostat Krka 120 mg plėvele dengtos tabletės
febuksostatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Febuxostat Krka ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Febuxostat Krka
3. Kaip vartoti Febuxostat Krka
4. Galimas šalutinis poveikis
5 Kaip laikyti Febuxostat Krka
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Febuxostat Krka ir kam jis vartojamas

Febuxostat Krka tablečių sudėtyje yra veikliosios medžiagos febuksostato; jomis gydoma podagra, kuria sergant organizme susidaro per daug cheminės medžiagos, vadinamos šlapimo rūgštimi (ir jos produktų – uratų). Kai kuriems žmonėms šlapimo rūgšties kraujyje gali susikaupti tiek daug, kad ji negali išlikti tirpi. Tokiu atveju sąnarių srityje ir inkstuose gali susiformuoti uratų kristalai. Dėl šių kristalų gali kilti ūminis, stiprus skausmas, sąnarys gali parausti, tapti įkaitęs ir patinti (tai vadinama podagros priepuoliu). Jeigu būsena negydoma, sąnariuose ir aplink juos gali susidaryti didesnės nuosėdos, vadinamieji podagriniai mazgeliai. Šie mazgeliai gali pažeisti sąnarius ir kaulus.

Febuxostat Krka mažina šlapimo rūgšties kiekį. Kai dėl Febuxostat Krka vartojimo palaikomas mažas šlapimo rūgšties kiekis, kristalų susidarymas liaujasi ir ilgainiui simptomai susilpnėja. Jeigu ilgą laiką palaikomas pakankamai mažas šlapimo rūgšties kiekis, gali sumažėti ir podagriniai mazgeliai.

Febuxostat Krka 120 mg tabletės taip pat vartojamos pernelyg didelės šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje, kuri gali susidaryti, kai piktybinės kraujo ligos pradedamos gydyti chemoterapiniais vaistais, gydymui ir profilaktikai.
Taikant chemoterapiją, sunaikinamos vėžio ląstelės ir atitinkamai padidėja šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, nebent užkertamas kelias šlapimo rūgšties susidarymui.

Febuxostat Krka skirtas suaugusiesiems.

2. Kas žinotina prieš vartojant Febuxostat Krka

Febuxostat Krka vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija febuksostatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Febuxostat Krka:
- jeigu yra arba yra buvęs širdies nepakankamumas, širdies problemų arba insultas;
- jeigu sergate arba sirgote inkstų liga ir (arba) buvo sunki alerginė reakcija vartojant alopurinolį

(vaistą podagros gydymui);
- jeigu sergate arba sirgote kepenų liga arba buvo nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- jeigu Jums taikomas gydymas nuo padidėjusio šlapimo rūgšties kiekio, kurį sukėlė Lešo-Naijano (*Lesch-Nyhan)* sindromas (reta paveldima būklė, kurios metu būna per daug šlapimo rūgšties kraujyje);
- jeigu yra skydliaukės problemų.

Jeigu Jums atsirastų alerginių reakcijų vartojant Febuxostat Krka, nutraukite šio vaisto vartojimą (žr. 4 skyrių). Alerginių reakcijų požymiai gali būti:
- išbėrimas, įskaitant sunkias jo formas (pvz., pūslės, mazgai, išbėrimas su atsisluoksniavimu), niežėjimas;
- galūnių arba veido patinimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- karščiavimas su padidėjusiais limfmazgiais;
- gyvybei pavojingos alerginės reakcijos su kvėpavimo ir širdies sustojimu.

Jūsų gydytojas gali nurodyti visam laikui nutraukti Febuxostat Krka vartojimą.

Pasitaikė retų pranešimų, kad vartojant febuksostatą buvo gyvybei pavojingų odos išbėrimų (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas), kurie iš pradžių atrodė kaip ant liemens susidarančios rausvos odos dėmės arba apskriti lopai su pūslele viduryje. Taip pat gali būti opelės burnoje, ryklėje, nosyje, ant lyties organų ir akių junginėje (raudonos ir pabrinkusios akys). Išbėrimas gali plisti susidarant pūslėms arba odos lupimuisi.
Jeigu Jums atsirado Stivenso-Džonsono sindromas vartojant febuksostatą, niekada daugiau Febuxostat Krka nevartokite. Jeigu atsirado išbėrimas ar išvardyti odos pakitimai, nedelsiant kreipkitės į gydytoją ir pasakykite jam, kad vartojate šį vaistą.

Jeigu Jus ištiko podagros priepuolis (ūminis, stiprus skausmas, sąnarys paraudęs, įkaitęs ir ištinęs), prieš pradėdami gydytis Febuxostat Krka, palaukite, kol priepuolis liausis.

Kai kuriems žmonėms podagros priepuoliai paūmėja pradėjus vartoti vaistus, kontroliuojančius šlapimo rūgšties kiekį. Priepuoliai ištinka ne visus, tačiau priepuolių galite patirti net ir gydymosi Febuxostat Krka metu, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis arba mėnesiais. Labai svarbu toliau vartoti Febuxostat Krka, net jeigu ir patiriate priepuolį, nes Febuxostat Krka toliau mažina šlapimo rūgšties kiekį. Jeigu vartosite Febuxostat Krka kasdien, ilgainiui podagros priepuoliai retės ir taps mažiau skausmingi.

Prireikus, gydytojas dažnai skirs kitų vaistų, padėsiančių palengvinti priepuolių simptomus (sąnario skausmą ir patinimą).

Pacientams, kurių uratų koncentracija yra labai didelė (pvz., chemoterapija gydomiems pacientams), dėl gydymo šlapimo rūgšties koncentraciją mažinančiais vaistais, šlapimo takuose gali susidaryti ksantino nuosėdos, galimai ir akmenys, nors tokių reiškinių febuksostatu gydytiems pacientams naviko lizės sindromo tyrime nebuvo nustatyta.

Jūsų gydytojas gali Jūsų paprašyti atlikti kraujo tyrimus, kad įsitikintų, jog kepenys dirba normaliai.

Vaikams ir paaugliams
Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes jo saugumas ir veiksmingumas neištirtas.

Kiti vaistai ir Febuxostat Krka
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kuri iš toliau išvardytų medžiagų, nes jos gali sąveikauti su Febuxostat Krka ir gydytojas gali nuspręsti, kad reikia imtis tam tikrų priemonių. Pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jei vartojate:
- merkaptopuriną (vėžiui gydyti);
- azatriopriną (imuniniam atsakui slopinti);

- teofiliną (astmai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėra žinoma, ar Febuxostat Krka gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Febuxostat Krka negalima vartoti nėštumo metu. Nėra žinoma, ar Febuxostat Krka išsiskiria į moters pieną. Nevartokite Febuxostat Krka, jei žindote kūdikį ar planuojate tai daryti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Turite žinoti, kad vaisto vartojimo metu galite jausti svaigulį, mieguistumą ir sąstingį arba dilgčiojimą, neryškų matymą. Jeigu jaučiate šį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Febuxostat Krka sudėtyje yra laktozės ir natrio
Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
Šio vaisto tabletėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Febuxostat Krka

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Įprastinė dozė yra viena tabletė vieną kartą per parą. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, jei Jums sunku nuryti visą.
- Tabletės vartojamos per burną, jas galima gerti valgio metu ar nevalgius.

Podagra
Febuxostat Krka tiekiamas 80 mg arba 120 mg tabletėmis. Gydytojas skyrė Jums tinkamiausio stiprumo tabletes.
Toliau vartokite Febuxostat Krka kasdien, net jeigu patiriate podagros paūmėjimą arba priepuolį.

Didelės šlapimo rūgšties koncentracijos profilaktikai ir gydymui pacientams, kuriems taikoma chemoterapija dėl vėžio
Febuxostat Krka tiekiamas 120 mg tabletėmis.
Pradėkite gerti Febuxostat Krka tabletes 2 dienas prieš chemoterapijos pradžią ir tęskite vartojimą pagal Jūsų gydytojo nurodymus. Dažniausiai gydymas yra trumpalaikis.

Ką daryti pavartojus per didelę Febuxostat Krka dozę?
Jeigu atsitiktinai pavartojote vaisto daugiau, nei reikia, klauskite gydytojo, ką turėtumėte daryti, arba kreipkitės į artimiausią greitosios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Febuxostat Krka
Jeigu pamiršote išgerti Febuxostat Krka dozę, išgerkite iš karto prisiminę, nebent jau laikas vartoti kitą dozę. Tokiu atveju tiesiog praleiskite pamirštąją dozę ir suvartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Febuxostat Krka
Nenustokite vartoti Febuxostat Krka be gydytojo nurodymo, net jeigu pasijutote geriau. Jeigu nustosite vartoti Febuxostat Krka, šlapimo rūgšties kiekis gali pradėti didėti ir Jūsų simptomai pasunkės dėl susiformavusių naujų uratų kristalų Jūsų sąnariuose ir šalia jų bei bei inkstuose.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu atsirastų retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų) šalutinis poveikis, nes gali būti sunkių alerginių reakcijų:
- anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas vaistams (žr. taip pat 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- gyvybei pavojingas pūslelinis išbėrimas odoje ir kūno ertmių paviršiuje (burnos ir lyties organų gleivinių pažeidimai), skausmingų opų burnoje ir (arba) lyties organų srityje susidarymas, atsiradęs karščiavimas, gerklės skausmas ir nuovargis (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas / toksinė epidermio nekrolizė), arba padidėję limfmazgiai, kepenų padidėjimas, hepatitas (iki kepenų funkcijos nepakankamumo), baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais - DRESS) (žr. 2 skyrių);
- visame kūne išplitęs odos išbėrimas.

Dažnai (rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- viduriavimas;
- galvos skausmas;
- išbėrimas (įskaitant įvairius išbėrimus; žr. toliau aprašytuose skirsniuose nedažnai” ir “retai”);
- pykinimas;
- podagros simptomų sustiprėjimas;
- vietinis patinimas dėl skysčių susilaikymo audiniuose (edema);
- svaigulys;
- dusulys;
- niežėjimas;
- skausmas galūnėse, raumenų arba sąnarių skausmas;
- nuovargis.

Kiti šalutiniai aukščiau nepaminėti poveikiai išvardyti toliau.

Nedažnai (rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:
- sumažėjęs apetitas, cukraus kiekio kraujyje pokyčiai (cukrinis diabetas), kurių požymis gali būti sustiprėjęs troškulys, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, svorio padidėjimas;
- lytinio potraukio praradimas;
- miego sutrikimai, mieguistumas;
- sąstingis arba dilgčiojimas, jutimo susilpnėjimas arba pakitimas (hipestezija, hemiparezė arba parestezija), pakitęs skonio pojūtis, susilpnėjusi uoslė (hiposmija);
- nenormalūs širdies veiklos rodmenys EKG, nereguliarus arba dažnas širdies ritmas, širdies plakimo jutimas (palpitacija);
- karščio pylimas arba kaitimas (pvz., veido arba sprando paraudimas), kraujospūdžio padidėjimas, kraujavimas (hemoragijos, kurios pasitaiko tik kraujo ligomis sergantiems ir chemoterapija gydomiems pacientams dėl šių ligų);
- kosulys, nemalonus jausmas arba skausmas krūtinėje, nosies ir (arba) ryklės uždegimas (viršutinių kvėpavimo takų infekcija), bronchitas, apatinių kvėpavimo takų infekcija;
- burnos džiūvimas, pilvo skausmas arba nemalonus jausmas pilve arba pilvo pūtimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, rėmuo arba virškinimo sutrikimai, vidurių užkietėjimas, padažnėjęs tuštinimasis, vėmimas, nemalonus jutimas skrandyje;
- niežtintis išbėrimas, dilgėlinė, odos uždegimas, odos spalvos pakitimai, mažos raudonos arba purpurinės dėmelės odoje, plokščios raudonos dėmės odoje, plokščias raudonas odos plotas su smulkiais susiliejančiais guzais, išbėrimas, paraudimo plotai ir dėmės odoje, padidėjęs prakaitavimas, prakaitavimas nakties metu, nuplikimas, odos paraudimas (eritema), žvynelinė, egzema, kitos odos būklės;
- mėšlungis, raumenų silpnumas, bursitas arba artritas (sąnarių uždegimas, dažnai pasireiškiantis skausmu, tinimu ir (arba) sustingimu), skausmas galūnėse, nugaros skausmas, raumenų

spazmas, raumenų ir (arba) sąnarių sąstingis;
- kraujas šlapime, nenormaliai dažnas šlapinimasis, nenormalūs šlapimo tyrimo rezultatai (padidėjęs baltymų kiekis šlapime), susilpnėjusi inkstų funkcija, šlapimo takų infekcija;
- skausmas arba nemalonus pojūtis krūtinėje;
- tulžies pūslės arba latakų akmenligė;
- padidėjęs skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje (TSH);
- kraujo cheminių rodmenų arba kraujo ląstelių, trombocitų kiekio pokyčiai (nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai);
- inkstų akmenligė;
- sutrikusi erekcija;
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija;
- neryškus matymas, regėjimo pokytis;
- ūžesys ausyse;
- sloga;
- opos burnoje;
- kasos uždegimas, kurio simptomai yra pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas;
- staigus potraukis šlapintis;
- skausmas;
- negalavimas;
- padidėjęs tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmuo kraujyje;
- užsigavimas (sumušimas);
- lūpų patinimas.

Retai (rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:
- raumenų pažeidimas – būklė, kuri retais atvejais gali būti sunki. Tai gali sukelti raumenų sutrikimus, ypač, jeigu tuo pačiu metu jūs blogai jaučiatės ar turite aukštą temperatūrą, juos gali sukelti raumenų suirimas. Nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją, jeigu jaučiate raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą;
- smarkus gilesnių odos sluoksnių patinimas, ypač patinimas apie akis, lyties organuose, rankose, kojose arba liežuvyje; dėl to gali staiga pasunkėti kvėpavimas;
- stiprus karščiavimas su tymams būdingu bėrimu, padidėję limfmazgiai, kepenų padidėjimas, hepatitas (iki kepenų funkcijos nepakankamumo), baltųjų kraujo kūnelių kiekio kraujyje padidėjimas (leukocitozė, su eozinofilija ar be jos);
- įvairaus pobūdžio odos išbėrimai (pvz., baltomis dėmėmis, pūslėmis, pūliais pripildytomis pūslėmis, odos atsisluoksniavimu, į tymus panašiu išbėrimu), išplitusi eritema, nekrozė, pūslinis odos ir gleivinės atsisluoksniavimas, sukeliantis eksfoliacinį bėrimą ir galimą sepsį (Stivenso-Džonsono sindromą / toksinę epidermio nekrolizę);
- nervingumas;
- troškulys;
- svorio sumažėjimas, padidėjęs apetitas, apetito netekimas (anoreksija), nepasiduodantis gydymui;
- mažas kraujo ląstelių (baltųjų ar raudonųjų) skaičius;
- šlapimo kiekio pokyčiai arba sumažėjimas dėl inkstų uždegimo (tubulointersticinis nefritas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- odos pageltimas (gelta);
- šlapimo pūlės infekcija;
- kepenų pažeidimas;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (raumenų pažeidimo rodiklis);
- staigi mirtis dėl širdies veiklos sutrikimo;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija);
- depresija;
- sutrikęs miegas;
- skonio pojūčio praradimas;
- deginimo pojūtis;
- svaigimas (vertigo);
- kraujotakos sutrikimas;
- plaučių uždegimas (pneumonija);

- burnos opos; burnos gleivinės uždegimas;
- skrandžio ir žarnų prakiurimas;
- rotatorių manžetės sindromas (peties ankštumo sindromas);
- reumatinio pobūdžio daugelio raumenų skausmas (polimialgija);
- karščio pojūtis;
- staigus apakimas dėl akies arterijos užsikimšimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Febuxostat Krka

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Febuxostat Krka sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra febuksostatas.
  Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg febuksostato.
  Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg febuksostato.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hidratuotas koloidinis silicio oksidas ir magnio stearatas tabletės šerdyje ir polivinilo alkoholis, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas, geltonasis geležies oksidas (E172) – tik 120 mg plėvele dengtų tablečių ir raudonasis geležies oksidas (E172) – tik 80 mg plėvele dengtų tablečių plėvelėje.
  Žiūrėkite 2 skyrių „Febuxostat Krka sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Febuxostat Krka išvaizda ir kiekis pakuotėje
Febuxostat Krka 80 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rožinės, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės su vagele vienoje pusėje. Tabletės dydis: maždaug 16 mm × 8 mm. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.
Febuxostat Krka 120 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rusvai geltonos, šiek tiek abipus išgaubtos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės su vagele abiejose pusėse. Tabletės dydis: maždaug 19 mm × 8 mm. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Febuxostat Krka tiekiamas dėžutėse po 14, 28, 56 arba 84 plėvele dengtas tabletes lizdinėse plokštelėse.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

Gamintojai

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu