I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Krka 80 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg febuksostata (Febuxostatum).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
- laktoze (monohidrāta veidā): 73 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Bāli sārtas, ovālas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Tabletes izmērs: aptuveni 16 mm × 8 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Febuxostat Krka paredzēts hroniskas hiperurikēmijas ārstēšanai, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (arī tad, ja pacientam anamnēzē vai pašlaik ir konstatēti urīnskābes depozīti un/vai podagrisks artrīts).

Febuxostat Krka ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Febuxostat Krka ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēšanas. Ja urīnskābes līmenis serumā pēc 2-4 nedēļām ir > 6 mg/dl (357 µmol/l), var apsvērt 120 mg Febuxostat Krka lietošanu vienu reizi dienā.

Febuxostat Krka darbojas pietiekami ātri, lai urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt pēc 2 nedēļām. Terapijas mērķis ir samazināt urīnskābes līmeni serumā un neļaut tam paaugstināties virs 6 mg/dl (357 µmol/l).

Ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Zāļu efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) vēl nav pilnībā novērtēts.
Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C klase) nav pētīts.
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti.

Pediatriskā populācija
Febuxostat Krka drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.
Febuxostat Krka jālieto perorāli, to var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacientiem ar nozīmīgām kardiovaskulārām slimībām (piemēram, miokarda infarktu, insultu vai nestabilu stenokardiju) zāļu izstrādes laikā un vienā pēcreģistrācijas pētījumā (CARES) febuksostata lietošanas gadījumā novērots lielāks letālu kardiovaskulāru gadījumu skaits salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu.
Taču turpmākā pēcreģistrācijas pētījumā (FAST) febuksostata lietošana salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu nebija saistīta ar biežākiem gan letāliem, gan neletāliem kardiovaskulāriem gadījumiem.
Šī pacientu grupa jāārstē uzmanīgi, pacienti regulāri jākontrolē.
Vairāk informācijas par febuksostata lietošanas drošumu saistībā ar kardiovaskulāro sistēmu skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Alerģija pret zālēm / paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas periodā reti ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām, arī par dzīvībai bīstamo Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un akūtām anafilaktiskām reakcijām/šoku. Lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas novēroja pirmajā febuksostata terapijas mēnesī. Daži no šiem pacientiem, bet ne visi, ziņoja par nieru darbības traucējumiem un/vai paaugstinātu jutību pret allopurinolu anamnēzē. Atsevišķos gadījumos smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī reakcijas pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bija saistītas ar drudzi, hematoloģiskiem, nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Alerģisku/paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu) pazīmes un simptomi jādara zināmi pacientiem, kā arī jāveic rūpīga to novērošana. Ārstēšana ar febuksostatu nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas smagas alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, jo, laikus pārtraucot zāļu lietošanu, pacientam ir labāka prognoze. Febuksostatu nedrīkst atkārtoti lietot pacienti, kuriem radušās alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms un akūtas anafilaktiskas reakcijas/šoks.

Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)

Febuksostatu drīkst sākt lietot tikai pēc tam, kad akūta podagras lēkme ir pilnībā norimusi.
Febuksostata terapijas sākumā, kad mainās urīnskābes līmenis serumā un tā rezultātā tiek mobilizēta audos izgulsnējusies urīnskābe, var attīstīties podagras saasinājumi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).
Pirms febuksostata terapijas ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse, lietojot NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus) vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja podagras saasinājums attīstās febuksostata terapijas laikā, zāļu lietošana nav jāpārtrauc. Podagras saasinājums ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot febuksostatu, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

Ksantīna uzkrāšanās

Pacientiem ar izteikti pastiprinātu urīnskābes veidošanās intensitāti (piemēram, ļaundabīgo slimību un to ārstēšanas laikā vai slimojot ar Leša-Nihana sindromu) ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var pieaugt līdz līmenim, pie kura notiek šīs vielas uzkrāšanās urīnceļos. Tā kā pieredzes par febuksostata lietošanu nav, ārstējot šādus cilvēkus, zāles izmantot nav ieteicams.

Merkaptopurīns/azatioprīns

Febuksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo ksantīna oksidāzes inhibēšana, febuksostata dēļ, var paaugstināt merkaptopurīna/azatioprīna plazmas koncentrāciju, kas var izraisīt smagu toksicitāti. Gadījumos, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, merkaptopurīna/azatioprīna devu ir ieteicams samazināt līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc tam jāpielāgo merkaptopurīna/azatioprīna deva, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes novērtējumu un iespējamo toksisko iedarbību.

Orgānu transplantātu recipienti

Nav pieredzes, lietojot orgānu transplantātu recipientiem, tāpēc febuksostata lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Teofilīns

Vienlaicīgas 80 mg febuksostata un vienas 400 mg teofilīna devas lietošanas gadījumā veselām pētāmām personām nekonstatēja nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar teofilīnu, 80 mg febuksostata var lietot, nebaidoties no teofilīna līmeņa paaugstināšanās plazmā. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Apvienoto 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kurus ārstēja ar febuksostatu (5,0 %), tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. Aknu funkciju testu ir ieteicams veikt pirms febuksostata terapijas uzsākšanas, pēc tam to periodiski, atkarībā no ārsta viedokļa, atkārtojot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Paaugstināts TSH līmenis (> 5,5 µIU/m) tika konstatēts pacientiem, kas febuksostatu bija lietojuši ilgstoši (5,5 %) ilglaicīgos atklātos pagarinājuma pētījumos. Pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību febuksostats ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielas

Febuxostat Krka satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Merkaptopurīns/azatioprīns

Ņemot vērā febuksostata ietekmi uz ksantīna oksidāzes (XO) inhibīciju, zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. XO inhibīcija febuksostata ietekmē var izsaukt šo zāļu koncentrācijas pieaugumu plazmā un izraisīt mielotoksicitāti.
Vienlaicīgi lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).
Piedāvātās devas pielāgošanas atbilstību, pamatojoties uz žurkām veikto pirmsklīnisko datu modelēšanas un simulācijas analīzi, apstiprināja klīniskā zāļu-zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti 5 veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tikai 100 mg azatioprīna vai samazinātu azatioprīna devu (25 mg) kombinācijā ar febuksostatu (40 vai 120 mg).
Pētījumi par febuksostata mijiedarbību ar citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem nav veikti. Datu par febuksostata drošumu citas citotoksiskas terapijas laikā nav.

Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti

Pierādīts, ka *in vitro* febuksostats ir vājš CYP2C8 inhibitors. Pētījumā veselām pētāmām personām vienlaicīgi lietojot 120 mg febuksostata reizi dienā un vienu 4 mg perorālu rosiglitazona devu, nekonstatēja nekādu ietekmi uz rosiglitazona un tā metabolīta N-dezmetilrosiglitazona farmakokinētiku, kas liecina, ka *in vivo* febuksostats nav CYP2C8 enzīma inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka vienlaicīgas febuksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas gadījumā būs nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

Teofilīns

Veikts pētījums veselām pētāmām personām par mijiedarbību ar febuksostatu, lai novērtētu, vai XO inhibīcija var paaugstināt teofilīna līmeni asinsritē, kā tas ziņots citu XO inhibitoru lietošanas gadījumā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 80 mg febuksostata lietošana vienreiz dienā kopā ar vienu 400 mg teofilīna devu neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai lietošanas drošumu. Tāpēc, 80 mg febuksostata un teofilīnu lietojot vienlaicīgi, īpaša piesardzība nav nepieciešama. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

Naproksēns un citi glikuronizācijas inhibitori

Febuksostata metabolisms ir atkarīgs no bilirubīna-UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem. Zāles, kas inhibē glikuronizāciju, kā, piemēram, NPL un probenecīds, teorētiski var ietekmēt febuksostata elimināciju. Veselīgiem indivīdiem, kas vienlaicīgi lietoja febuksostatu un 250 mg naproksēna 2 reizes dienā, pieauga febuksostata iedarbība uz organismu (C_{max} 28 %, AUC 41 % un $t_{1/2}$ 26 %). Klīniskajos pētījumos naproksēna vai citu NPL/Cox-2 inhibitoru lietošana netika saistīta ar klīniski nozīmīgu nevēlamu parādību sastopamības pieaugumu.

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, nemainot ne febuksostata, ne naproksēna devu.

Glikuronizācijas inducētāji

Spēcīgi UGT enzīmu inducētāji var pastiprināt febuksostata metabolismu un samazināt tā efektivitāti. Tāpēc 1-2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizācijas inducētāja lietošanas sākuma ir ieteicams pārbaudīt urīnskābes līmeni serumā. Savukārt, pārtraucot inducētāja lietošanu, var paaugstināties febuksostata līmenis plazmā.

Kolhicīns/indometacīns/hidrohlortiazīds/varfarīns

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, nemainot ne febuksostata, ne otru zāļu devu.

Febuksostatu lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, febuksostata devu koriģēt nav nepieciešams.

Febuksostatu lietojot kopā ar varfarīnu, varfarīna devu koriģēt nav nepieciešams. Febuksostata (80 mg vai 120 mg 1 reizi dienā) lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu veseliem cilvēkiem neietekmēja varfarīna farmakokinētiku. Vienlaicīga febuksostata lietošana neietekmēja arī INR un VII faktora aktivitāti.

Desipramīns/CYP2D6 substrāti

In vitro konstatēts, ka febuksostats ir vājš CYP2D6 inhibitors. Veseliem indivīdiem, kas lietoja 120 mg febuksostata QD, desipramīna (CYP2D6 substrāts) AUC pieauga par 22 %, tātad febuksostatu var uzskatīt par vāju CYP2D6 enzīma inhibitoru *in vivo*. Tāpēc, febuksostatu lietojot kopā ar citiem CYP2D6 substrātiem, to devas mainīt nav nepieciešams.

Antacīdi

Vienlaicīgi lietots magnija hidroksīdu vai alumīnija hidroksīdu saturošs antacīds aizkavē febuksostata absorbciju (apmēram par 1 stundu) un par 32 % samazina C_{max}, taču būtiskas AUC izmaiņas nav novērotas. Tādēļ febuksostatu var lietot neatkarīgi no tā, vai pacients lieto antacīdus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ļoti nelielu skaitu grūtniecību, kuru laikā tika lietots febuksostats, neliecina, ka zālēm būtu nevēlama ietekme uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais cilvēka apdraudējums nav zināms. Febuksostatu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai febuksostats izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka aktīvā viela izdalās pienā un aizkavē mazuļu attīstību. Iespējams, ka mātes lietotās zāles var apdraudēt zīdaini. Febuksostatu nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumos par ietekmi uz vairošanos dzīvniekiem (lietojot devas līdz 48 mg/kg/dienā) nenovēroja no devas atkarīgu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Febuxostat Krka ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saistībā ar febuksostata lietošanu ziņots par miegainību, reiboni, parestēziju un neskaidru redzi. Pacientiem nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai piedalīties bīstamos pasākumos līdz brīdim, kad viņi ir pārliecināti, ka Febuxostat Krka neietekmēs sniegumu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos (4072 subjekti, kuri ārstēti ar vismaz vienu devu (no 10 mg līdz 300 mg)), pēcreģistrācijas drošuma pētījumos (FAST pētījumā: 3001 pētāmā persona, kura ārstēta ar vismaz vienu devu (no 80 mg līdz 120 mg) un pēcreģistrācijas pieredzē ir podagras uzliesmojumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums, izsitumi, nieze, locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē, tūska un nogurums. Šīs blakusparādības visbiežāk bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas pieredzē reti

novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu, no kurām dažas bija saistītas ar sistēmiskiem simptomiem, un reti novēroti pēkšņas kardiālas nāves gadījumi.

Blakusparādību saraksts tabulā

Nākamajā tabulā ir uzskaitītas bieži sastopamas (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retākas (no ≥ 1/1 000 līdz < 1/100) un retas (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) blakusparādības, kas konstatētas ar febuksostatu ārstētiem pacientiem.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības, kas tika konstatētas apvienotajos 3. fāzes pētījumos, ilglaicīgajos pagarinājuma pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti Pancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze*, anēmija[#]
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti Anafilaktiskas reakcijas*, paaugstināta jutība pret zālēm*
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk Tiroīdstimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs, hipotireoze[#]
Acu bojājumi	Retāk Neskaidra redze Reti Tīklenes artērijas aizsprostojums[#]
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži*** Podagras uzliesmojumi Retāk Cukura diabēts, hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās Reti Ķermeņa masas samazināšanās, palielināta ēstgriba, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Retāk Samazināta dzimumtieksme, bezmiegs Reti Nervozitāte, nomākts garastāvoklis[#], miega traucējumi[#]
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Galvassāpes, reibonis Retāk Parestēzija, hemiparēze, letarģija[#], miegainība, garšas sajūtas pārmaiņas, hipoestēzija, hiposmija Reti Ageizija[#], dedzinoša sajūta[#]
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk Troksnis ausīs Reti Vertigo[#]
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk Priekškambaru mirdzēšana, sirdsklauves, EKG novirzes, aritmija[#] Reti Pēkšņa kardiāla nāve*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk Hipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi

	Reti Cirkulators kolapss#
Elpošanas sistēmas traucējumi	Bieži Elpas trūkums Retāk Bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas#, klepus, rinoreja# Reti Pneimonija#
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Caureja**, slikta dūša Retāk Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā#, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība, vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģī un zarnu traktā, čūlas mutes dobumā, lūpu pietūkums#, pankreatīts Reti Kuņģa-zarnu trakta perforācija#, stomatīts#
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži Aknu darbības novirzes** Retāk Holelitiāze Reti Hepatīts, dzelte*, aknu bojājums*, holecistīts#
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Izsitumi (arī dažādi izsitumu veidi, kas sastopami ne tik bieži; skatīt tālāk), nieze Retāk Dermatīts, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petehijas, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, hiperhidroze, alopēcija, ekzēma#, eritēma, svīšana naktī#, psoriāze#, niezoši izsitumi# Reti Toksiska epidermas nekrolīze*, Stīvensa-Džonsona sindroms*, angioedēma*, reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem*, ģeneralizēti izsitumi (smagi)*, eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, morbiliformi izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē# Retāk Artrīts, skeleta - muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, bursīts, locītavu pietūkums#, muguras sāpes#, skeleta muskuļu stīvums#, locītavu stīvums Reti Rabdomiolīze*, rotatoru manžetes sindroms#, reimatiska polimialģija#
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk

	Nieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija, neatliekama urinācijas tieksme, urīnceļu infekcija[#] Reti Tubulointersticiāls nefrīts*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk Erektilā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži Tūska, nespēks Retāk Sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes[#], savārgums[#] Reti Slāpes, karstuma sajūta[#]
Izmeklējumi	Retāk Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, kreatīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hemoglobīna koncentrācijas pazeminināšanās, urīnvielas koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hematokrīta samazināšanās, laktātdehidrogenāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts INR[#] Reti Glikozes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, parciālā aktivētā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk Sasitums[#]

* Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (pēcreģistrācijas pieredze).
** Apvienoto 3. fāzes pētījumu rezultāti norādīja, ka starp pacientiem, kuri vienlaicīgi ārstēti ar kolhicīnu, biežāk novēro ārstēšanas izraisītas neinfekciozas caurejas un aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes.
*** Informāciju par podagras uzliesmojumu sastopamību atsevišķo 3. fāzes randomizēto kontrolēto pētījumu laikā skatīt 5.1. apakšpunktā.
[#] Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības, kas iegūtas pēcreģistrācijas drošuma pētījumos.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiskas reakcijas/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze izpaužas ar progresējošiem ādas izsitumiem un čūlām vai gļotādas bojājumiem, un acu kairinājumu. Paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu var izpausties ar šādiem simptomiem: ādas reakcijas, kam raksturīgi makulopapulozi izsitumi ar infiltrātiem, ģeneralizēti vai eksfoliatīvi izsitumi, kā arī ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas novirzes, piemēram, trombocitopēnija un eozinofilija, un viena

vai vairāku orgānu bojājumi (aknu un nieru bojājumi, arī tubulointersticiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Podagras uzliesmojumus parasti novēroja neilgi pēc ārstēšanas sākšanas, kā arī pirmo mēnešu laikā. Pēc tam podagras uzliesmojumi ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zāles pārdozējušiem pacientiem ir jāsaņem simptomātiska un atbalsta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi; ATĶ kods: M04AA03

Darbības mehānisms

Urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts cilvēka organismā un veidojas kaskādē: hipoksantīns → ksantīns → urīnskābe. Abus šīs transformācijas soļus katalizē ksantīna oksidāze (XO). Febuksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina selektīvi inhibējot XO un līdz ar to samazinot urīnskābes līmeni asinīs. Febuksostats ir spēcīgs ne purīnu izcelsmes XO (NP-SIXO) selektīvs inhibitors, kā inhibīcijas konstante (Ki) *in vitro* ir mazāka par vienu nanomolu. Saskaņā ar novēroto, febuksostats spēj inhibēt gan XO oksidēto, gan reducēto formu. Terapeitiskās koncentrācijās febuksostats neinhibē citus purīnu vai pirimidīnu metabolismā iesaistītos enzīmus, tas ir, guanīna deaminēzi, hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzi, orotāta fosforiboziltransferāzi, orotidīna mono fosfāta dekarboksilāzi un purīna nukleozīdu fosforilāzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Febuksostata efektivitāte tika demonstrēta trijos 3. fāzes pamatpētījumos (divos turpmāk aprakstītajos pamatpētījumos - APEX un FACT, kā arī papildpētījumā CONFIRMS), kuros tika apsekots 4101 pacients ar hiperurikēmiju un podagru. Abos 3. fāzes pamatpētījumos febuksostats urīnskābes līmeni asinīs spēja samazināt un saglabāt labāk par allopurinolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs APEX un FACT pētījumā bija to pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās 3 ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. fāzes CONFIRMS papildpētījumā, kura rezultāti kļuva pieejami pēc febuksostata reģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl. Pētījumos netika iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

APEX pētījums: allopurinola un placebo kontrolēts pētījums par febuksostata efektivitāti (APEX) bija 3. fāzes randomizēts, dubultmaskēts, daudzcentru, 28 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti tūkstoš septiņdesmit divi (1072) pacienti: placebo (n=134), febuksostats 80 mg QD (n=267), febuksostats 120 mg QD (n=269), febuksostats 240 mg QD (n=134) vai allopurinols (300 mg QD [n=258] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija ≤ 1,5 mg/dl, vai 100 mg QD

[n=10] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija > 1,5 mg/dl un ≤ 2.0 mg/dl). Lai novērtētu zāļu drošumu, tika izmantoti divi simti četrdesmit mg febuksostata (2 reizes vairāk par ieteicamo lielāko devu).

APEX pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemtajām allopurinola devām 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), jo labāk spēja samazināt sUA (urīnskābes līmeni serumā), līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 µmol/l) (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

FACT pētījums: febuksostata pētījums, kurā kā kontrolzāles tika izmantots allopurinols, (FACT) bija 3. fāzes randomizēts, dubultmaskēts, daudzcentru, 52 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīts septiņi simti sešdesmit (760) pacientu: febuksostats 80 mg QD (n=256), febuksostats 120 mg QD (n=251) vai allopurinols 300 mg QD (n=253).

FACT pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemto allopurinola devu 300 mg, jo labāk spēja samazināt sUA, līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 µmol/l), un saglabāt šādu līmeni.

2. tabulā ir apkopoti primārie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti:

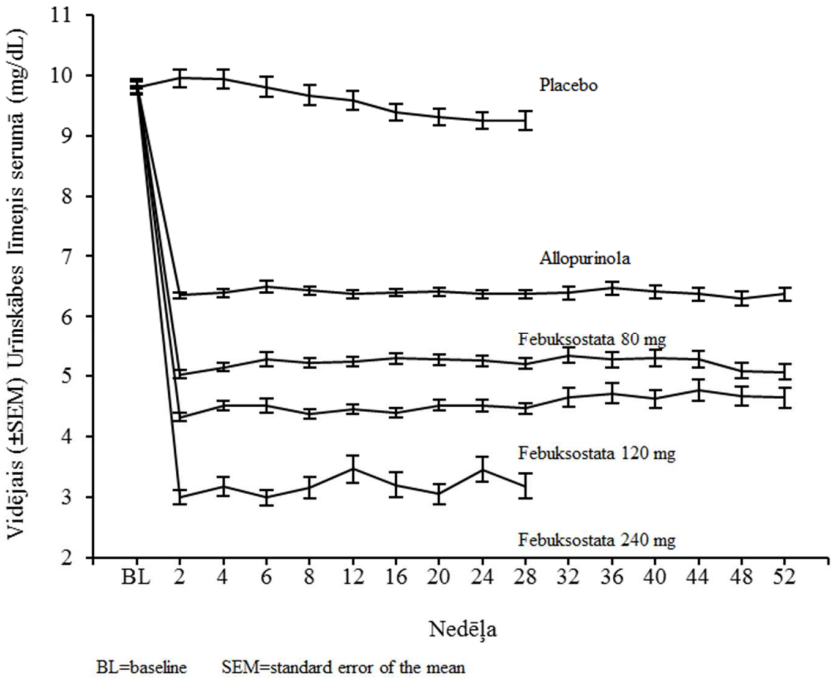
2. tabula
To pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās trijās ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija
< 6,0 mg/dl (357 µmol/l)

Pētījums	**Febuksostats 80 mg QD**	**Febuksostats 120 mg QD**	**Allopurinols 300 / 100 mg QD[1]**
APEX (28 nedēļas)	48 %* (n=262)	65 %*,# (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 nedēļas)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21% (n=251)
Kombinētie rezultāti	51 %* (n=517)	63%*,# (n=519)	22 % (n=519)

[1] analīzei tika apkopoti rezultāti no subjektiem, kuri saņēma vai nu 100 mg QD (n=10: pacienti, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl), vai 300 mg QD (n=509).
* p < 0,001 pret allopurinolu, # p < 0.001 pret 80 mg

Febuksostats urīnskābes līmeni serumā spēja samazināt strauji un uz ilgu laiku. Urīnskābes līmeņa serumā samazināšanās līdz < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) tika konstatēta 2. nedēļas vizītē un saglabājās visu terapijas laiku. Abu 3. fāzes pamatpētījumu gaitā konstatētie katras terapijas grupas vidējie urīnskābes līmeņi serumā ir norādīti 1. attēlā.

1. attēls Vidējie urīnskābes līmeņi serumā kombinētajos 3. fāzes pamatpētījumos



Piebilde: 509 pacienti saņēma 300 mg allopurinola QD; 10 pacientu, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl, saņēma 100 mg QD (10 no 268 pacientiem APEX pētījumā). Lai novērtētu febuksostata drošumu, tika izmantotas 240 mg devas, kas divas reizes pārsniedza lielāko ieteicamo devu.

CONFIRMS pētījums: Šis pētījums bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu 40 mg un 80 mg lielu febuksostata devu lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar podagru un hiperurikēmiju salīdzinājumā ar 300 mg vai 200 mg lielām allopurinola devām. 2269 pacienti tika randomizēti febuksostata 40 mg QD (n = 757), febuksostata 80 mg QD (n = 756) vai allopurinola 300/200 mg QD (n = 756) saņemšanai. Vismaz 65 % pacientu bija viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 89 ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāti jānodrošina podagras uzliesmojumu profilakse.
Pacientu, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), daļa 40 mg febuksostata, 80 mg febuksostata un 300/200 mg allopurinola grupā bija attiecīgi 45 %, 67 % un 42 %.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem
APEX pētījumā tika novērtēta zāļu efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tas ir, ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā > 1,5 mg/dl un ≤ 2,0 mg/dl. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti allopurinola lietotāju grupā, deva tika samazināta līdz 100 mg QD. Febuksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju ļāva sasniegt 44 % (80 mg QD), 45 % (120 mg QD) un 60 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 100 mg QD allopurinola lietotāju un placebo grupā tas notika 0 % gadījumu.

Pētījumā netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tajā, par cik procentiem samazinājās urīnskābes līmenis serumā veseliem indivīdiem neatkarīgi no viņu nieru funkcijas (58 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar normālu nieru funkciju, un 55 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar smagiem nieru funkciju traucējumiem).

CONFIRMS pētījuma laikā, saskaņā ar prospektīvi definētiem parametriem, tika analizēti dati, kas iegūti par pacientiem ar podagru un nieru darbības traucējumiem. Analīzes rezultāti parādīja, ka pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65 % pētīto pacientu)

febuksostats urātu līmeni serumā līdz < 6 mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk par 300 mg/200 mg lielām allopurinola devām.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar sUA ≥ 10 mg/dl
Apmēram 40 % pacientu (APEX un FACT kopā) sākotnējais sUA bija ≥10 mg/dl. Šajā apakšgrupā febuksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējo trīs vizīšu laikā) ļāva sasniegt 41 % (80 mg QD), 48 % (120 mg QD) un 66 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 300 mg/100 mg QD allopurinola lietotāju grupā tas notika 9 %, bet placebo lietotāju grupā - 0 % gadījumu.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem sākotnējā urātu koncentrācija serumā bija ≥ 10 mg/dl, daļa, kuri sasniedza primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējās vizītes laikā), grupās, kurus ārstēja ar 40 mg febuksostata QD, 80 mg febuksostata QD un 300/200 mg allopurinola QD, bija attiecīgi 27 % (66/249), 49 % (125/254) un 31 % (72/230).

Klīniskais iznākums: pacienti, kuriem bija jāārstē podagras saasinājums
APEX pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febuksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febuksostata (28 %), 300 mg allopurinola (23 %) un placebo (20 %) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā pakāpeniski samazinājās. Laikā starp 8. un 28. nedēļu podagras uzliesmojumi tika ārstēti 46 – 55 % pacientu. Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (24. - 28. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 15 % 80 mg un 120 mg febuksostata devu, 14 % 300 mg allopurinola devu un 20 % placebo grupas indivīdu.

FACT pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febuksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febuksostata (22 %) un 300 mg allopurinola (21 %) terapijas grupā. Pēc šī astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā samazinājās (laikā starp 8. un 52. nedēļu uzliesmojumi tika ārstēti 64 un 70 % indivīdu). Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (49. - 52. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 6 līdz 8 % 80 mg un 120 mg febuksostata devu un 11 % 300 mg allopurinola devu grupas indivīdu.

To indivīdu īpatsvars, kam bija jāārstē podagras saasinājumi (APEX un FACT pētījums), bija skaitliski mazāks grupās, kurās terapijas gaitā sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl vai < 4,0 mg/dl, salīdzinot ar grupu, kurā pēdējo 32 terapijas nedēļu gaitā (no 20.-24. nedēļas līdz 49.-52. nedēļai) sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija ≥ 6,0 mg/dl.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēnesi (ieskaitot) bija nepieciešama podagras uzliesmojumu ārstēšana, procentuālais daudzums 80 mg febuksostata un allopurinola grupās bija attiecīgi 31 % un 25 %. 80 mg un 40 mg febuksostata grupās pacientu daļu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, atšķirības netika novērotas.

Ilgstoši, atklāti pagarinājuma pētījumi
EXCEL pētījums (C02-021): Šis pētījums bija trīs gadus ilga atklāta, daudzcentru, randomizēta, ar allopurinolu kontrolēta 3. fāzes pētījuma pagarinājums lietošanas drošuma noteikšanai pacientiem, kuri pabeiguši dalību 3. fāzes pamatpētījumos (APEX vai FACT). Pavisam tika iekļauti 1086 pacienti, kuri saņēma 80 mg febuksostata QD (n = 649), 120 mg febuksostata QD (n = 292) vai 300/100 mg allopurinola QD (n = 145). Aptuveni 69 % pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas sUA līmenis bija > 6,0 mg/dl, no pētījuma tika izslēgti.
Urātu līmenis serumā laika gaitā nemainījās (t. i., 91 % un 93 % pacientu, kuri sākumā tika ārstēti ar attiecīgi 80 mg un 120 mg lielām febuksostata devām, pēc 36 mēnešiem sUA bija < 6 mg/dl).
Trijos gados iegūtie rezultāti parādīja, ka podagras saasinājumi praktiski beidzās un mazāk nekā 4 % pacientu bija nepieciešama podagras saasinājuma ārstēšana (t.i., vairāk nekā 96 % pacientu saasinājuma ārstēšana nebija nepieciešama) pēc 16-24 mēnešiem un pēc 30-36 mēnešiem.

46 % un 38 % pacientu, kuri saņēma galīgo terapiju ar attiecīgi 80 vai 120 mg lielām febuksostata devām QD, laikā starp terapijas sākumu un pēdējo vizīti pilnīgi izzuda primāri palpējamie sāļu izgulsnējumi.

FOCUS pētījums (TMX-01-005) bija 5 gadus ilgs atklāts daudzcentru 2. fāzes pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu zāļu lietošanu pētījumā TMX-00-004.

Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā saņēma pa 80 mg febuksostata QD. 62 % pacientu sUA < 6 mg/dl uzturēšanai deva nebija jāpielāgo, bet 38 % pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Katras lietotās febuksostata devas gadījumā pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), bija lielāka par 80 % (81 – 100 %).

3. fāzes klīnisko pētījumu laikā 5,0 % pacientu, kurus ārstēja ar febuksostatu, tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. To biežums bija līdzīgs ziņotajam par ārstēšanu ar allopurinolu (4,2 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atklātos, paplašinātos klīniskos pētījumos 5,5 % pacientu, ilgstoši ārstētiem ar febuksostatu, kā arī 5,8 % pacientu, ārstētiem ar allopurinolu, tika novērotas palielinātas TSH vērtības (> 5,5 µIU/ml) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas ilgtermiņa pētījumi
Pētījums CARES bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, vismaz līdzvērtīgas efektivitātes pētījums, kurā salīdzināja KV iznākumus, lietojot febuksostatu un allopurinolu podagras slimniekiem, kuriem anamnēzē bija kāda no nozīmīgām KV slimībām, tai skaitā MI, hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ, koronāras vai cerebrālas revaskularizācijas procedūra, insults, pārejoša išēmijas lēkme ar hospitalizāciju, perifēro asinsvadu slimība vai cukura diabēts ar pierādītu mikrovaskulāru vai makrovaskulāru slimību. Lai panāktu sUS līmeni zem 6 mg/dl, febuksostata deva titrēta no 40 mg līdz 80 mg (neatkarīgi no nieru darbības rādītājiem), un allopurinola deva, palielinot par 100 mg, titrēta no 300 līdz 600 mg pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem vai viegliem nieru darbības traucējumiem un no 200 līdz 400 mg pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.
Primārais mērķa kritērijs pētījumā CARES bija laiks līdz pirmajam MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) gadījumam: šajā kombinācijā ietilpst neletāls MI, neletāls insults, KV nāve un nestabila stenokardija ar neatliekamu koronāru revaskularizāciju.
Mērķa kritērijus (primāro un sekundāros) analizēja ārstēt paredzēto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācijā, un analīzē tika iekļautas visas pētāmās personas, kuras bija randomizētas un saņēmušas vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu.
Kopumā 56,6% pacientu priekšlaicīgi pārtrauca dalību šajā pētījumā, un 45% neieradās uz visām pētījuma vizītēm.
Kopumā novēroja 6190 pacientus, un novērošanas ilguma mediāna bija 32 mēneši, savukārt zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 728 dienas pacientiem febuksostata grupā (n = 3098) un 719 dienas allopurinola grupā (n = 3092).
Primāro MACE mērķa kritēriju ar līdzīgu biežumu konstatēja gan febuksostata, gan allopurinola grupās (attiecīgi 10,8% un 10,4% pacientu; riska attiecība [RA] 1,03; divpusējais atkārtotais ticamības intervāls [TI] 0,89–1,21).
Atsevišķu MACE komponentu analīzē KV nāve biežāk bija konstatējama febuksostata nekā allopurinola grupā (4,3% salīdzinājumā ar 3,2% pacientu; RA 1,34; 95% TI 1,03–1,73). Citu MACE notikumu biežums febuksostata un allopurinola grupā bija līdzīgs; t. i., neletāls MI (3,6% salīdzinājumā ar 3,8% pacientu; RA 0,93; 95% TI 0,72–1,21), neletāls insults (2,3% salīdzinājumā ar 2,3% pacientu; RA 1,01; 95% TI 0,73–1,41) un neatliekama revaskularizācija nestabilas stenokardijas dēļ (1,6% salīdzinājumā ar 1,8% pacientu; RA 0,86; 95% TI 0,59–1,26). Febuksostata grupā salīdzinājumā ar allopurinola grupu lielāks bija arī jebkāda cēloņa mirstības rādītājs (7,8% salīdzinājumā ar 6,4% pacientu; RA 1,22; 95% TI 1,01–1,47), ko galvenokārt noteica lielāks KV nāves rādītājs šajā grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Hospitalizācijas konstatētas sirds mazspējas dēļ, stacionēšanas ar išēmiju nesaistītas aritmijas dēļ,

venozas trombembolijas un hospitalizācijas pārejošu išēmijas lēkmju dēļ rādītāji febuksostata un allopurinola grupās bija līdzīgi.

FAST pētījums bija prospektīvs, nejaušināts, atklāts pētījums ar maskētiem mērķa kritērijiem, kurā salīdzināja febuksostata un allopurinola lietošanas KV drošuma profilu pacientiem ar hronisku hiperurikēmiju (stāvokļos, kad jau izveidojušies urātu izgulsnējumi) un KV riska faktoriem (t. i., pacientiem no 60 gadu vecuma vai vecākiem ar vismaz vēl vienu citu KV riska faktoru). Atbilstošie pacienti pirms randomizācijas saņēma ārstēšanu ar allopurinolu, un nepieciešamības gadījumā bija jāpielāgo deva saskaņā ar klīnisko slēdzienu, EULAR rekomendācijām un apstiprinātām devām. Allopurinola ievadfāzes beigās pacienti, kuriem sUA līmenis bija <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) vai kuri saņēma maksimālo panesamo vai maksimālo apstiprināto allopurinola devu, tika nejaušināti iedalīti 1:1 attiecībā saņemt ārstēšanu vai nu ar febuksostatu, vai allopurinolu. FAST pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz jebkādam pirmajam notikumam, iekļautajam Antitrombocītu Pētnieku Sadarbības (Antiplatelet Trialists' Collaborative; APTC) kompleksajā mērķa kritērijā, kas ietvēra i) hospitalizāciju neletāla MI/biomarķieru pozitīva akūta koronāra sindroma (ACS) dēļ; ii) neletālu insultu; iii) nāvi KV notikuma dēļ. Primārās analīzes pamatā bija pieeja ārstēšanas laikā (on-treatment (OT)).
Kopumā tika randomizēti 6128 pacienti – 3063 saņemt febuksostatu un 3065 allopurinolu. Primārajā OT analīzē febuksostata lietošana nebija statistiski sliktāka par allopurinola lietošanu primārā mērķa kritērija biežuma ziņā, kas radās 172 pacientiem (1,72/100 pacientgadiem) febuksostata lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar 241 pacientu (2,05/100 pacientgadiem) allopurinola lietošanas gadījumā ar koriģētu HR 0,85 (95% TI: 0,70, 1,03), p<0,001. Primārā mērķa kritērija OT analīze pacientu apakšgrupā ar MI, insultu vai ACS anamnēzē neuzrādīja nekādu nozīmīgu atšķirību starp ārstēšanas grupām: bija 65 (9,5%) pacienti ar notikumiem febuksostata grupā un 83 (11,8%) pacienti ar notikumiem allopurinola grupā; koriģētais HR 1,02 (95% TI: 0,74-1,42); p=0,202.
Ārstēšana ar febuksostatu nebija saistīta ar biežāku KV nāvi vai jebkāda cēloņa izraisītu nāvi kopumā vai to pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā anamnēzē bija MI, insults vai ACS. Kopumā febuksostata grupā bija mazāk nāves gadījumu (62 KV nāves gadījumi un 108 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi) nekā allopurinola grupā (82 KV nāves gadījumi un 174 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi).
Ārstēšanas gadījumā ar febuksostatu urīnskābes līmenis pazeminājās vairāk nekā ārstēšanas gadījumā ar allopurinolu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem febuksostata maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laiks, kurā zāles saglabājas plazmā (AUC), pēc vienas vai vairāku 10 mg - 120 mg devu ievadīšanas palielinājās proporcionāli devai. Ja indivīds saņēma 120 mg - 300 mg, febuksostata AUC pieauga straujāk nekā proporcionāli devai. Zāļu uzkrāšanās, reizi 24 stundās ievadot 10 mg - 240 mg, netika konstatēta. Febuksostata šķietamais vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir apmēram 5-8 stundas.

Farmakokinētika/farmakodinamika populācijas ietvaros tika pētīta, apsekojot 211 pacientus ar hiperurikēmiju un podagru, kuri saņēma 40-240 mg QD febuksostata. Kopumā šajās analīzēs konstatētie febuksostata farmakokinētiskie parametri atbilda tiem, kas tika iegūti, apsekojot veselus subjektus, tātad veseli subjekti ļauj spriest par zāļu farmakokinētiku/farmakodinamiku podagras slimnieku organismā.

<u>Uzsūkšanās</u>

Febuksostats tiek absorbēts strauji (t_{max} ir 1,0-1,5 h) un labi (vismaz 84 %). Pēc vienas vai vairākām perorāli reizi dienā ievadītām 80 vai 120 mg devām C_{max} bija attiecīgi apmēram 2,8-3,2 µg/ml un 5,0-5,3 µg/ml. Febuksostata tablešu absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Ja vairākas vienu reizi dienā perorāli ievadītas 80 mg devas vai viena 120 mg deva tika lietota kopā ar ļoti treknu maltīti, C_{max} samazinājās attiecīgi par 49 % un 38 %, bet AUC - par 18 % un 16 %. Tomēr testu laikā (vairākas 80 mg devas) klīniski būtiskas izmaiņas seruma urīnskābes līmeņa kritumā netika konstatētas. Tāpēc febuksostatu var lietot neatkarīgi no maltītēm.

Izkliede

Febuksostata šķietamais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}/F), iekšķīgi lietojot 10-300 mg, ir 29-75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīniem) saistās apmēram 99,2 % febuksostata, un šī proporcija ir nemainīga koncentrāciju intervālā, kas tiek sasniegts, lietojot 80 un 120 mg devas. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 82-91 % aktīvo metabolītu.

Biotransformācija

Febuksostats tiek plaši metabolizēts, konjugējoties enzīma uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) sistēmā un oksidējoties citohroma P450 (CYP) sistēmā. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs ir konstatēti cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, atklāja, ka šos oksidatīvos metabolītus veidoja galvenokārt CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet febuksostata glikuronīdu veidoja galvenokārt UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

Eliminācija

Febuksostats tiek eliminēts gan caur aknām, gan nierēm. Pēc perorāli ievadītiem 80 mg ar ^{14}C-iezīmēta febuksostata, apmēram 49 % devas izdalījās urīnā neizmanīta febuksostata (3 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (30 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (13 %) un nezināmu metabolītu veidā (3 %). Papildus ekskrēcijai urīnā apmēram 45 % devas izdalījās izkārnījumos neizmanīta febuksostata (12 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (1 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (25 %) un nezināmu metabolītu veidā (7 %).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata C_{max} bija tāda pati kā indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Febuksostata vidējais kopējais AUC pieauga apmēram 1,8 reizes no 7,5 µg·h/ml indivīdiem ar normālu nieru funkciju līdz 13,2 µg.h/ml indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Aktīvo metabolītu C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 2 un 4 reizes. Tomēr, ja pacientam ir viegla vai vidēji smagu nieru mazspēja, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem (Child-Pugh A klase) vai vidēji smagiem (Child-Pugh B klase) aknu darbības traucējumiem, kas bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata un to metabolītu C_{max} un AUC bija tāds pats kā indivīdiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase), nav veikti.

Vecums

Gados vecākiem cilvēkiem, kas perorāli bija lietojuši vairākas febuksostata devas, febuksostata un tā metabolītu AUC būtībā bija tādi paši kā jaunākiem veseliem indivīdiem.

Dzimums

Sievietēm, kas perorāli bija lietojušas vairākas febuksostata devas, C_{max} un AUC bija attiecīgi par 24 % un 12 % augstāks, nekā vairākas zāļu devas perorāli lietojušiem vīriešiem. Tomēr, koriģējot C_{max} un AUC saskaņā ar ķermeņa masu, iegūtie rezultāti bija vienādi abiem dzimumiem. Devas koriģēšana atkarībā no dzimuma nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos, kopumā, ietekme tika konstatēta, ja devas būtiski pārsniedza maksimālās cilvēkiem paredzētās devas.

Ar žurkām iegūtie farmakokinētiskās modelēšanas un simulācijas dati liecina, ka, vienlaicīgi lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kancerogenitāte, mutagenitāte, auglības traucējumi

Žurku tēviņiem, kas bija saņēmuši lielas devas (apmēram 11 reižu lielākas nekā cilvēki) un kam bija ksantīna akmeņi, tika novērots statistiski nozīmīgs urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomas un karcinomas) skaita pieaugums. Peļu un žurku tēviņiem un mātītēm jebkura cita veida audzēju sastopamība būtiski nepalielinājās. Šīs atrades ir atzītas par sugai specifisku purīnu metabolisma izpausmi un urīna sastāva īpatnību, kam nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarta testi neatklāja bioloģiski nozīmīgu febuksostata genotoksisku iedarbību.

Perorāli ievadītas febuksostata devas līdz 48 mg/kg/dienā tika atzītas par tādām, kas neietekmē žurku tēviņu un mātīšu auglību un spēju vairoties.

Febuksostata negatīva iedarbība uz auglību, teratogēna iedarbība vai kaitējums auglim netika konstatēts. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 4,3 reizes lielāku devu nekā cilvēki, tika konstatēta toksiska iedarbība, samazinājās atradināšanas indekss un aizkavējās mazuļu attīstība. Teratoloģijas pētījumos, kuros grūsnas žurkas saņēma apmēram 4,3 reizes un grūsni truši - apmēram 13 reižu lielākas devas nekā cilvēki, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidratēts koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Makrogols 3350
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris (PVH/PVDH/PVH//Al): 14, 28, 56 vai 84 apvalkotās tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

14 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/001
28 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/002
56 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/003
84 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 28. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 7. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Krka 120 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg febuksostata (Febuxostatum).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
- laktoze (monohidrāta veidā): 109 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Brūngandzeltenas, nedaudz abpusēji izliektas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs. Tabletes izmērs: aptuveni 19 mm × 8 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Febuxostat Krka paredzēts hroniskas hiperurikēmijas ārstēšanai, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (arī tad, ja pacientam anamnēzē vai pašlaik ir konstatēti urīnskābes depozīti un/vai podagrisks artrīts).

Febuxostat Krka paredzēts hiperurikēmijas profilaksei un ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapiju.

Febuxostat Krka ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Febuxostat Krka ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēšanas. Ja urīnskābes līmenis serumā pēc 2-4 nedēļām ir > 6 mg/dl (357 µmol/l), var apsvērt 120 mg Febuxostat Krka lietošanu vienu reizi dienā.

Febuxostat Krka darbojas pietiekami ātri, lai urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt pēc 2 nedēļām. Terapijas mērķis ir samazināt urīnskābes līmeni serumā un neļaut tam paaugstināties virs 6 mg/dl (357 µmol/l).

Ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tumora līzes sindroma gadījumā
Febuxostat Krka ieteicamā deva ir 120 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no ēšanas.
Febuxostat Krka jāsāk lietot divas dienas pirms citotoksiskās terapijas sākšanas un jāturpina vismaz 7 dienas; ārstēšanu var pagarināt līdz 9 dienām saskaņā ar klīniski novērtēto ķīmijterapijas ilgumu.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Zāļu efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) vēl nav pilnībā novērtēts.
Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi
Febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C klase) nav pētīts.
Podagras gadījumā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti.

Tumora līzes sindroma gadījumā no dalības 3. fāzes klīniskajā pamatpētījumā (FLORENCE) tika izslēgtas tikai pētāmās personas ar smagu aknu mazspēju. Aknu darbības pārmaiņu dēļ pētījumā iekļautajiem pacientiem deva nebija jāpielāgo.

Pediatriskā populācija
Febuxostat Krka drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.
Febuxostat Krka jālieto perorāli, to var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Hroniskas hiperurikēmijas ārstēšana
Pacientiem ar nozīmīgām kardiovaskulārām slimībām (piemēram, miokarda infarktu, insultu vai nestabilu stenokardiju) zāļu izstrādes laikā un vienā pēcreģistrācijas pētījumā (CARES) febuksostata lietošanas gadījumā novērots lielāks letālu kardiovaskulāru gadījumu skaits salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu.
Taču turpmākā pēcreģistrācijas pētījumā (FAST) febuksostata lietošana salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu nebija saistīta ar biežākiem gan letāliem, gan neletāliem kardiovaskulāriem gadījumiem.
Šī pacientu grupa jāārstē uzmanīgi, pacienti regulāri jākontrolē.
Vairāk informācijas par febuksostata lietošanas drošumu saistībā ar kardiovaskulāro sistēmu skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Hiperurikēmijas profilakse un ārstēšana pacientiem ar TLS risku
Pacientiem, kam veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma risku) ķīmijterapiju un kas tiek ārstēti ar febuksostatu, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāveic sirdsdarbības uzraudzība.

Alerģija pret zālēm / paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas periodā reti ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām, arī par dzīvībai bīstamo Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un akūtām anafilaktiskām reakcijām/šoku. Lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas novēroja pirmajā febuksostata terapijas mēnesī. Daži no šiem pacientiem, bet ne visi, ziņoja par nieru darbības

traucējumiem un/vai paaugstinātu jutību pret allopurinolu anamnēzē. Atsevišķos gadījumos smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bija saistītas ar drudzi, hematoloģiskiem, nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Alerģisku/paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu) pazīmes un simptomi jādara zināmi pacientiem, kā arī jāveic rūpīga to novērošana. Ārstēšana ar febuksostatu nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas smagas alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, jo, laikus pārtraucot zāļu lietošanu, pacientam ir labāka prognoze. Febuksostatu nedrīkst atkārtoti lietot pacienti, kuriem radušās alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms un akūtas anafilaktiskas reakcijas/šoks.

Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)

Febuksostatu drīkst sākt lietot tikai pēc tam, kad akūta podagras lēkme ir pilnībā norimusi. Febuksostata terapijas sākumā, kad mainās urīnskābes līmenis serumā un tā rezultātā tiek mobilizēta audos izgulsnējusies urīnskābe, var attīstīties podagras saasinājumi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pirms febuksostata terapijas ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse, lietojot NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus) vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja podagras saasinājums attīstās febuksostata terapijas laikā, preparāta lietošana nav jāpārtrauc. Podagras saasinājums ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot febuksostatu, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

Ksantīna uzkrāšanās

Pacientiem ar izteikti pastiprinātu urīnskābes veidošanās intensitāti (piemēram, ļaundabīgo slimību un to ārstēšanas laikā vai slimojot ar Leša-Nihana sindromu) ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var pieaugt līdz līmenim, pie kura notiek šīs vielas uzkrāšanās urīnceļos. Tas netika novērots febuksostata klīniskajā pamatpētījumā, ārstējot tumora līzes sindromu. Tā kā pieredzes par febuksostata lietošanu nav, ārstējot pacientus ar Leša-Nihana sindromu, zāles izmantot nav ieteicams.

Merkaptopurīns/azatioprīns

Febuksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo ksantīna oksidāzes inhibēšana, febuksostata dēļ, var paaugstināt merkaptopurīna/azatioprīna plazmas koncentrāciju, kas var izraisīt smagu toksicitāti.
Gadījumos, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, merkaptopurīna/azatioprīna devu ir ieteicams samazināt līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jānovēro, un pēc tam jāpielāgo merkaptopurīna /azatioprīna deva, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes novērtējumu un iespējamo toksisko iedarbību.

Orgānu transplantātu recipienti

Nav pieredzes, lietojot orgānu transplantātu recipientiem, tāpēc febuksostata lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Teofilīns

Vienlaicīgas 80 mg febuksostata un vienas 400 mg teofilīna devas lietošanas gadījumā veselām pētāmām personām nekonstatēja nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar teofilīnu, 80 mg febuksostata var lietot, nebaidoties no teofilīna līmeņa paaugstināšanās plazmā. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Apvienoto 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kurus ārstēja ar febuksostatu (5,0 %), tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. Aknu funkciju testu ir ieteicams veikt pirms febuksostata terapijas uzsākšanas, pēc tam to periodiski, atkarībā no ārsta viedokļa, atkārtojot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Paaugstināts TSH līmenis (> 5,5 µIU/m) tika konstatēts pacientiem, kas febuksostatu bija lietojuši ilgstoši (5,5 %) ilglaicīgos atklātos pagarinājuma pētījumos. Pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību febuksostats ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielas

Febuxostat Krka satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Merkaptopurīns/azatioprīns

Ņemot vērā febuksostata ietekmi uz ksantīna oksidāzes (XO) inhibīciju, zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. XO inhibīcija febuksostata ietekmē var izsaukt šo zāļu koncentrācijas pieaugumu plazmā un izraisīt mielotoksicitāti.
Vienlaikus lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).
Piedāvātās devas pielāgošanas atbilstību, pamatojoties uz žurkām veikto pirmsklīnisko datu modelēšanas un simulācijas analīzi, apstiprināja klīniskā zāļu-zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti 5 veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tikai 100 mg azatioprīna vai samazinātu azatioprīna devu (25 mg) kombinācijā ar febuksostatu (40 vai 120 mg).

Pētījumi par febuksostata mijiedarbību ar citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem nav veikti. Tumora līzes sindroma pamatpētījumā pacienti, kuriem tika veikta dažādu shēmu ķīmijterapija, arī ar monoklonālām antivielām, saņēma 120 mg febuksostata dienā. Taču zāļu-zāļu un zāļu-slimības mijiedarbība šajā pētījumā netika pārbaudīta. Tāpēc nevar izslēgt iespējamu mijiedarbību ar jebkuru vienlaikus lietotu citotoksisku līdzekli.

Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti

Pierādīts, ka *in vitro* febuksostats ir vājš CYP2C8 inhibitors. Pētījumā veselām pētāmām personām vienlaikus lietojot 120 mg febuksostata reizi dienā un vienu 4 mg perorālu rosiglitazona devu, nekonstatēja nekādu ietekmi uz rosiglitazona un tā metabolīta N-dezmetilrosiglitazona farmakokinētiku, kas liecina, ka *in vivo* febuksostats nav CYP2C8 enzīma inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka vienlaicīgas febuksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas gadījumā būs nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

Teofilīns

Veikts pētījums veselām pētāmām personām par mijiedarbību ar febuksostatu, lai novērtētu, vai XO inhibīcija var paaugstināt teofilīna līmeni asinsritē, kā tas ziņots citu XO inhibitoru lietošanas gadījumā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 80 mg febuksostata lietošana vienreiz dienā kopā ar vienu 400 mg teofilīna devu neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai lietošanas drošumu. Tāpēc, 80 mg febuksostata un teofilīnu lietojot vienlaicīgi, īpaša piesardzība nav nepieciešama. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

Naproksēns un citi glikuronizācijas inhibitori

Febuksostata metabolisms ir atkarīgs no bilirubīna-UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem. Zāles, kas inhibē glikuronizāciju, kā, piemēram, NPL un probenecīds, teorētiski var ietekmēt febuksostata elimināciju. Veselīgiem indivīdiem, kas vienlaicīgi lietoja febuksostatu un 250 mg naproksēna 2 reizes dienā, pieauga febuksostata iedarbība uz organismu (C_{max} 28 %, AUC 41 % un $t_{1/2}$ 26 %). Klīniskajos pētījumos naproksēna vai citu NPL/Cox-2 inhibitoru lietošana netika saistīta ar klīniski nozīmīgu nevēlamu parādību sastopamības pieaugumu.

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, nemainot ne febuksostata, ne naproksēna devu.

Glikuronizācijas inducētāji

Spēcīgi UGT enzīmu inducētāji var pastiprināt febuksostata metabolismu un samazināt tā efektivitāti. Tāpēc 1-2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizācijas inducētāja lietošanas sākuma ir ieteicams pārbaudīt urīnskābes līmeni serumā. Savukārt, pārtraucot inducētāja lietošanu, var paaugstināties febuksostata līmenis plazmā.

Kolhicīns/indometacīns/hidrohlortiazīds/varfarīns

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, nemainot ne febuksostata, ne otru zāļu devu.

Febuksostatu lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu, febuksostata devu koriģēt nav nepieciešams.

Febuksostatu lietojot kopā ar varfarīnu, varfarīna devu koriģēt nav nepieciešams. Febuksostata (80 mg vai 120 mg 1 reizi dienā) lietošana vienlaikus ar varfarīnu veseliem cilvēkiem neietekmēja varfarīna farmakokinētiku. Vienlaicīga febuksostata lietošana neietekmēja arī INR un VII faktora aktivitāti.

Desipramīns/CYP2D6 substrāti

In vitro konstatēts, ka febuksostats ir vājš CYP2D6 inhibitors. Veseliem indivīdiem, kas lietoja 120 mg febuksostata QD (1 reizi dienā), desipramīna (CYP2D6 substrāts) AUC pieauga par 22 %, tātad febuksostatu var uzskatīt par vāju CYP2D6 enzīma inhibitoru *in vivo*. Tāpēc, febuksostatu lietojot kopā ar citiem CYP2D6 substrātiem, to devas mainīt nav nepieciešams.

Antacīdi

Vienlaicīgi lietots magnija hidroksīdu vai alumīnija hidroksīdu saturošs antacīds aizkavē febuksostata absorbciju (apmēram par 1 stundu) un par 32 % samazina C_{max}, taču būtiskas AUC izmaiņas nav novērotas. Tādēļ febuksostatu var lietot neatkarīgi no tā, vai pacients lieto antacīdus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ļoti nelielu skaitu grūtniecību, kuru laikā tika lietots febuksostats, neliecina, ka zālēm būtu nevēlama ietekme uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais cilvēka apdraudējums nav zināms. Febuksostatu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai febuksostats izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka aktīvā viela izdalās pienā un aizkavē mazuļu attīstību. Iespējams, ka mātes lietotās zāles var apdraudēt zīdaini. Febuksostatu nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumos par ietekmi uz vairošanos dzīvniekiem (lietotjot devas līdz 48 mg/kg/dienā) nenovēroja no devas atkarīgu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Febuxostat Krka ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saistībā ar febuksostata lietošanu ziņots par miegainību, reiboni, parestēziju un neskaidru redzi. Pacientiem nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai piedalīties bīstamos pasākumos līdz brīdim, kad viņi ir pārliecināti, ka Febuxostat Krka neietekmēs sniegumu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar podagru klīniskajos pētījumos (4072 subjekti, kuri ārstēti ar vismaz vienu devu (no 10 mg līdz 300 mg)), pēcreģistrācijas drošuma pētījumos (FAST pētījumā: 3001 pētāmā persona, kura ārstēta ar vismaz vienu devu (no 80 mg līdz 120 mg) un pēcreģistrācijas pieredzē ir podagras uzliesmojumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums, izsitumi, nieze, locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē, tūska un nogurums. Šīs blakusparādības visbiežāk bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas pieredzē reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu, no kurām dažas bija saistītas ar sistēmiskiem simptomiem, un reti novēroti pēkšņas kardiālas nāves gadījumi.

Blakusparādību saraksts tabulā

Nākamajā tabulā ir uzskaitītas bieži sastopamas (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retākas (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100) un retas (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) blakusparādības, kas konstatētas ar febuksostatu ārstētiem pacientiem.
Sastopamības biežums norādīts, ņemot vērā pētījumu rezultātus un pēcreģistrācijas lietošanas pieredzi pacientiem ar podagru.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Blakusparādības, kas tika konstatētas apvienotajos 3. fāzes pētījumos, ilglaicīgajos pagarinājuma pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē pacientiem ar podagru

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti Pancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze*, anēmija[#]
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti Anafilaktiskas reakcijas*, paaugstināta jutība pret zālēm*
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk Tiroīdstimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs, hipotireoze[#]
Acu bojājumi	Retāk Neskaidra redze Reti Tīklenes artērijas aizsprostojums[#]

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži*** Podagras uzliesmojumi Retāk Cukura diabēts, hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās Reti Ķermeņa masas samazināšanās, palielināta ēstgriba, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Retāk Samazināta dzimumtieksme, bezmiegs Reti Nervozitāte, nomākts garastāvoklis#, miega traucējumi#
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Galvassāpes, reibonis Retāk Parestēzija, hemiparēze, miegainība, letarģija#, garšas sajūtas pārmaiņas, hipoestēzija, hiposmija Reti Ageizija#, dedzinoša sajūta#
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk Troksnis ausīs Reti Vertigo#
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk Priekškambaru mirdzēšana, sirdsklauves, EKG novirzes, kreisās kājiņas zaru blokāde (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu), sinusa tahikardija (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu), aritmija# Reti Pēkšņa kardiāla nāve*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk Hipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi, hemorāģija (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu) Reti Cirkulators kolapss#
Elpošanas sistēmas traucējumi	Bieži Elpas trūkums Retāk Bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas#, klepus, rinoreja# Reti Pneimonija#
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Caureja**, slikta dūša Retāk Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā#, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība, vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģī un zarnu traktā, čūlas mutes dobumā, lūpu pietūkums#, pankreatīts Reti Kuņģa-zarnu trakta perforācija#, stomatīts#

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži Aknu darbības novirzes** Retāk Holelitiāze Reti Hepatīts, dzelte*, aknu bojājums*, holecistīts#
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Izsitumi (arī dažādi izsitumu veidi, kas sastopami ne tik bieži; skatīt tālāk), nieze Retāk Dermatīts, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petehijas, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, hiperhidroze, alopēcija, ekzēma#, eritēma, svīšana naktī#, psoriāze#, niezoši izsitumi# Reti Toksiska epidermas nekrolīze*, Stīvensa-Džonsona sindroms*, angioedēma*, reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem*, ģeneralizēti izsitumi (smagi)*, eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, morbiliformi izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē# Retāk Artrīts, skeleta - muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, bursīts, locītavu pietūkums#, muguras sāpes#, skeleta muskuļu stīvums#, locītavu stīvums Reti Rabdomiolīze*, rotatoru manžetes sindroms#, reimatiska polimialģija#
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk Nieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija, neatliekama urinācijas tieksme, urīnceļu infekcija# Reti Tubulointersticiāls nefrīts*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk Erektilā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži Tūska, nespēks Retāk Sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes#, savārgums# Reti Slāpes, karstuma sajūta#
Izmeklējumi	Retāk Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, kreatīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hemoglobīna koncentrācijas pazeminināšanās, urīnvielas

	koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hematokrīta samazināšanās, laktātdehidrogenāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts INR[#] Reti Glikozes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, parciālā aktivētā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk Sasitums[#]

* Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (pēcreģistrācijas pieredze).
** Apvienoto 3. fāzes pētījumu rezultāti norādīja, ka starp pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu, biežāk novēro ārstēšanas izraisītas neinfekciozas caurejas un aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes.
*** Informāciju par podagras uzliesmojumu sastopamību atsevišķo 3. fāzes randomizēto kontrolēto pētījumu laikā skatīt 5.1. apakšpunktā.
[#] Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības, kas iegūtas pēcreģistrācijas drošuma pētījumos

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiskas reakcijas/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze izpaužas ar progresējošiem ādas izsitumiem un čūlām vai gļotādas bojājumiem, un acu kairinājumu. Paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu var izpausties ar šādiem simptomiem: ādas reakcijas, kam raksturīgi makulopapulozi izsitumi ar infiltrātiem, ģeneralizēti vai eksfoliatīvi izsitumi, kā arī ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas novirzes, piemēram, trombocitopēnija un eozinofilija, un viena vai vairāku orgānu bojājumi (aknu un nieru bojājumi, arī tubulointersticiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Podagras uzliesmojumus parasti novēroja neilgi pēc ārstēšanas sākšanas, kā arī pirmo mēnešu laikā. Pēc tam podagras uzliesmojumi ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Tumora līzes sindroms

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Randomizētā, dubultmaskētā, 3. fāzes pamatpētījumā FLORENCE (FLO-01), kur tika salīdzināts febuksostats un allopurinols (346 pacienti, kuriem tika veikta ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapija), kopumā tikai 22 (6,4%) pacientiem bija blakusparādības, proti, 11 (6,4%) pacientiem katrā ārstēšanas grupā. Vairums blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas.
FLORENCE pētījumā kopumā netika konstatēti īpaši ar drošumu saistīti apsvērumi papildus jau iepriekš ar febuksostatu pieredzētajiem, ārstējot podagru, izņemot trīs blakusparādības, kas minētas 1. tabulā iepriekš.

Sirds funkcijas traucējumi
Retāk: kreisās kājiņas zaru blokāde, sinusa tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Retāk: hemorāģija

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zāles pārdozējušiem pacientiem ir jāsaņem simptomātiska un atbalsta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi; ATĶ kods: M04AA03

Darbības mehānisms

Urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts cilvēka organismā un veidojas kaskādē: hipoksantīns → ksantīns → urīnskābe. Abus šīs transformācijas soļus katalizē ksantīna oksidāze (XO). Febuksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina selektīvi inhibējot XO un līdz ar to samazinot urīnskābes līmeni asinīs. Febuksostats ir spēcīgs ne purīnu izcelsmes XO (NP-SIXO) selektīvs inhibitors, kā inhibīcijas konstante (Ki) *in vitro* ir mazāka par vienu nanomolu. Saskaņā ar novēroto, febuksostats spēj inhibēt gan XO oksidēto, gan reducēto formu. Terapeitiskās koncentrācijās febuksostats neinhibē citus purīnu vai pirimidīnu metabolismā iesaistītos enzīmus, tas ir, guanīna deaminēzi, hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzi, orotāta fosforiboziltransferāzi, orotidīna mono fosfāta dekarboksilāzi un purīna nukleozīdu fosforilāzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Podagra

Febuksostata efektivitāte tika demonstrēta trijos 3. fāzes pamatpētījumos (divos turpmāk aprakstītajos pamatpētījumos - APEX un FACT, kā arī papildpētījumā CONFIRMS), kuros tika apsekots 4101 pacients ar hiperurikēmiju un podagru. Abos 3. fāzes pamatpētījumos febuksostats urīnskābes līmeni asinīs spēja samazināt un saglabāt labāk par allopurinolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs APEX un FACT pētījumā bija to pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās 3 ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. fāzes CONFIRMS papildpētījumā, kura rezultāti kļuva pieejami pēc febuksostata reģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl. Pētījumos netika iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

APEX pētījums: allopurinola un placebo kontrolēts pētījums par febuksostata efektivitāti (APEX) bija 3. fāzes randomizēts, dubultmaskēts, daudzcentru, 28 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti tūkstoš septiņdesmit divi (1072) pacienti: placebo (n=134), febuksostats 80 mg QD (n=267), febuksostats 120 mg QD (n=269), febuksostats 240 mg QD (n=134) vai allopurinols (300 mg QD [n=258] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija ≤ 1,5 mg/dl, vai 100 mg QD [n=10] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija > 1,5 mg/dl un ≤ 2.0 mg/dl). Lai

novērtētu zāļu drošumu, tika izmantoti divi simti četrdesmit mg febuksostata (2 reizes vairāk par ieteicamo lielāko devu).

APEX pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemtajām allopurinola devām 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), jo labāk spēja samazināt sUA (urīnskābes līmeni serumā), līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 µmol/l) (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

FACT pētījums: febuksostata pētījums, kurā kā kontrolzāles tika izmantots allopurinols, (FACT) bija 3. fāzes randomizēts, dubultmaskēts, daudzcentru, 52 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīts septiņi simti sešdesmit (760) pacientu: febuksostats 80 mg QD (n=256), febuksostats 120 mg QD (n=251) vai allopurinols 300 mg QD (n=253).

FACT pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemto allopurinola devu 300 mg, jo labāk spēja samazināt sUA, līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 µmol/l), un saglabāt šādu līmeni.

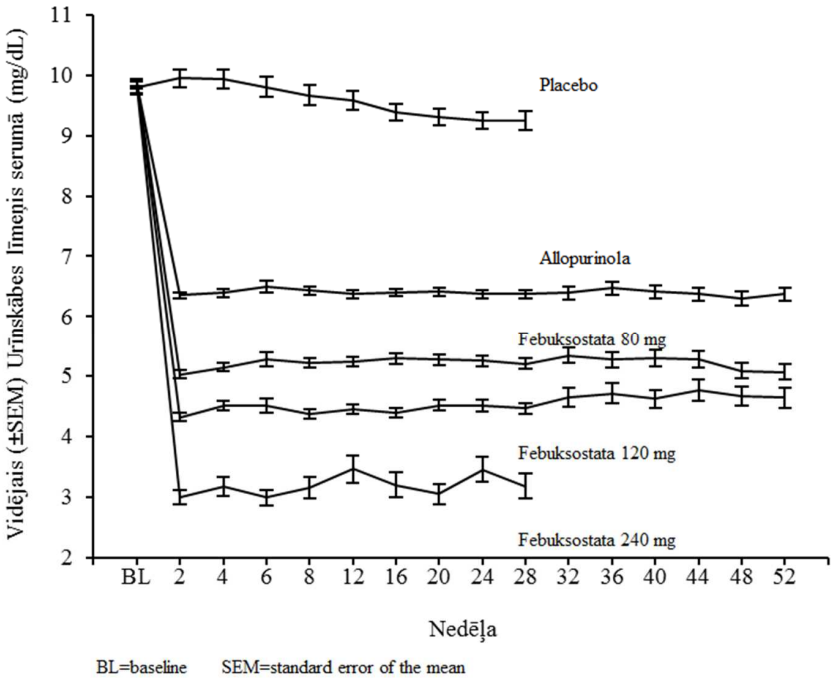
2. tabulā ir apkopoti primārie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti:

2. tabula
To pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās trijās ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)

Pētījums	**Febuksostats 80 mg QD**	**Febuksostats 120 mg QD**	**Allopurinols 300 / 100 mg QD[1]**
APEX (28 nedēļas)	48% * (n=262)	65%*, # (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nedēļas)	53% * (n=255)	62% * (n=250)	21 % (n=251)
Kombinētie rezultāti	51 % * (n=517)	63% *, # (n=519)	22% (n=519)
[1] analīzei tika apkopoti rezultāti no subjektiem, kuri saņēma vai nu 100 mg QD (n=10: pacienti, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl), vai 300 mg QD (n=509). * p < 0,001 pret allopurinolu, # p < 0.001 pret 80 mg			

Febuksostats urīnskābes līmeni serumā spēja samazināt strauji un uz ilgu laiku. Urīnskābes līmeņa serumā samazināšanās līdz < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) tika konstatēta 2. nedēļas vizītē un saglabājās visu terapijas laiku. Abu 3. fāzes pamatpētījumu gaitā konstatētie katras terapijas grupas vidējie urīnskābes līmeņi serumā ir norādīti 1. attēlā.

1. attēls Vidējie urīnskābes līmeņi serumā kombinētajos 3. fāzes pamatpētījumos



Piebilde: 509 pacienti saņēma 300 mg allopurinola QD; 10 pacientu, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl, saņēma 100 mg QD (10 no 268 pacientiem APEX pētījumā). Lai novērtētu febuksostata drošumu, tika izmantotas 240 mg devas, kas divas reizes pārsniedza lielāko ieteicamo devu.

CONFIRMS pētījums: Šis pētījums bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu 40 mg un 80 mg lielu febuksostata devu lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar podagru un hiperurikēmiju salīdzinājumā ar 300 mg vai 200 mg lielām allopurinola devām. 2269 pacienti tika randomizēti febuksostata 40 mg QD (n = 757), febuksostata 80 mg QD (n = 756) vai allopurinola 300/200 mg QD (n = 756) saņemšanai. Vismaz 65 % pacientu bija viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 89 ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāti jānodrošina podagras uzliesmojumu profilakse.
Pacientu, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), daļa 40 mg febuksostata, 80 mg febuksostata un 300/200 mg allopurinola grupā bija attiecīgi 45 %, 67 % un 42 %.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem
APEX pētījumā tika novērtēta zāļu efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tas ir, ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā > 1,5 mg/dl un ≤ 2,0 mg/dl. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti allopurinola lietotāju grupā, deva tika samazināta līdz 100 mg QD. Febuksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju ļāva sasniegt 44 % (80 mg QD), 45 % (120 mg QD) un 60 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 100 mg QD allopurinola lietotāju un placebo grupā tas notika 0 % gadījumu.

Pētījumā netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tajā, par cik procentiem samazinājās urīnskābes līmenis serumā veseliem indivīdiem neatkarīgi no viņu nieru funkcijas (58 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar normālu nieru funkciju, un 55 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar smagiem nieru funkciju traucējumiem).

CONFIRMS pētījuma laikā, saskaņā ar prospektīvi definētiem parametriem, tika analizēti dati, kas iegūti par pacientiem ar podagru un nieru darbības traucējumiem. Analīzes rezultāti parādīja, ka pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65 % pētīto pacientu)

febuksostats urātu līmeni serumā līdz < 6 mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk par 300 mg/200 mg lielām allopurinola devām.

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar sUA ≥ 10 mg/dl
Apmēram 40 % pacientu (APEX un FACT kopā) sākotnējais sUA bija ≥10 mg/dl. Šajā apakšgrupā febuksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējo trīs vizīšu laikā) ļāva sasniegt 41 % (80 mg QD), 48 % (120 mg QD) un 66 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 300 mg/100 mg QD allopurinola lietotāju grupā tas notika 9 %, bet placebo lietotāju grupā - 0 % gadījumu.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem sākotnējā urātu koncentrācija serumā bija ≥ 10 mg/dl, daļa, kuri sasniedza primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējās vizītes laikā), grupās, kurus ārstēja ar 40 mg febuksostata QD, 80 mg febuksostata QD un 300/200 mg allopurinola QD, bija attiecīgi 27 % (66/249), 49 % (125/254) un 31 % (72/230).

Klīniskais iznākums: pacienti, kuriem bija jāārstē podagras saasinājums
APEX pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febuksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febuksostata (28 %), 300 mg allopurinola (23 %) un placebo (20 %) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā pakāpeniski samazinājās. Laikā starp 8. un 28. nedēļu podagras uzliesmojumi tika ārstēti 46 – 55 % pacientu. Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (24. līdz 28. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 15% 80 mg un 120 mg febuksostata devu, 14 % 300 mg allopurinola devu un 20 % placebo grupas indivīdu.

FACT pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febuksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febuksostata (22 %) un 300 mg allopurinola (22 %) terapijas grupā. Pēc šī astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā samazinājās (laikā starp 8. un 52. nedēļu uzliesmojumi tika ārstēti 64 un 70 % indivīdu). Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (49. - 52. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 6 līdz 8 % 80 mg un 120 mg febuksostata devu un 11 % 300 mg allopurinola devu grupas indivīdu.

To indivīdu īpatsvars, kam bija jāārstē podagras saasinājumi (APEX un FACT pētījums), bija skaitliski mazāks grupās, kurās terapijas gaitā sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl vai < 4,0 mg/dl, salīdzinot ar grupu, kurā pēdējo 32 terapijas nedēļu gaitā (no 20.-24. nedēļas līdz 49.-52. nedēļai) sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija ≥ 6,0 mg/dl.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēnesi (ieskaitot) bija nepieciešama podagras uzliesmojumu ārstēšana, procentuālais daudzums 80 mg febuksostata un allopurinola grupās bija attiecīgi 31 un 25 %. 80 mg un 40 mg febuksostata grupās pacientu daļu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, atšķirības netika novērotas.

Ilgstoši, atklāti pagarinājuma pētījumi
EXCEL pētījums (C02-021): Šis pētījums bija trīs gadus ilga atklāta, daudzcentru, randomizēta, ar allopurinolu kontrolēta 3. fāzes pētījuma pagarinājums lietošanas drošuma noteikšanai pacientiem, kuri pabeiguši dalību 3. fāzes pamatpētījumos (APEX vai FACT). Pavisam tika iekļauti 1086 pacienti, kuri saņēma 80 mg febuksostata QD (n = 649), 120 mg febuksostata QD (n = 292) vai 300/100 mg allopurinola QD (n = 145). Aptuveni 69 % pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas sUA līmenis bija > 6,0 mg/dl, no pētījuma tika izslēgti.
Urātu līmenis serumā laika gaitā nemainījās (t. i., 91 % un 93 % pacientu, kuri sākumā tika ārstēti ar attiecīgi 80 mg un 120 mg lielām febuksostata devām, pēc 36 mēnešiem sUA bija < 6 mg/dl).
Trijos gados iegūtie rezultāti parādīja, ka podagras saasinājumi praktiski beidzās un mazāk nekā 4 % pacientu bija nepieciešama podagras saasinājuma ārstēšana (t.i., vairāk nekā 96 % pacientu saasinājuma ārstēšana nebija nepieciešama) pēc 16-24 mēnešiem un pēc 30-36 mēnešiem.

46 % un 38 % pacientu, kuri saņēma galīgo terapiju ar attiecīgi 80 vai 120 mg lielām febuksostata devām QD, laikā starp terapijas sākumu un pēdējo vizīti pilnīgi izzuda primāri palpējamie sāļu izgulsnējumi.

FOCUS pētījums (TMX-01-005) bija 5 gadus ilgs atklāts daudzcentru 2. fāzes pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu zāļu lietošanu pētījumā TMX-00-004.

Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā saņēma pa 80 mg febuksostata QD. 62 % pacientu sUA < 6 mg/dl uzturēšanai deva nebija jāpielāgo, bet 38 % pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Katras lietotās febuksostata devas gadījumā pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), bija lielāka par 80 % (81 – 100 %).

3. fāzes klīnisko pētījumu laikā 5,0 % pacientu, kurus ārstēja ar febuksostatu, tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. To biežums bija līdzīgs ziņotajam par ārstēšanu ar allopurinolu (4,2 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atklātos, paplašinātos klīniskos pētījumos 5,5 % pacientu, ilgstoši ārstētiem ar febuksostatu, kā arī 5,8 % pacientu, ārstētiem ar allopurinolu, tika novērotas palielinātas TSH vērtības (> 5,5 µIU/ml) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas ilgtermiņa pētījumi
Pētījums CARES bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, vismaz līdzvērtīgas efektivitātes pētījums, kurā salīdzināja KV iznākumus, lietojot febuksostatu un allopurinolu podagras slimniekiem, kuriem anamnēzē bija kāda no nozīmīgām KV slimībām, tai skaitā MI, hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ, koronāras vai cerebrālas revaskularizācijas procedūra, insults, pārejoša išēmijas lēkme ar hospitalizāciju, perifēro asinsvadu slimība vai cukura diabēts ar pierādītu mikrovaskulāru vai makrovaskulāru slimību. Lai panāktu sUS līmeni zem 6 mg/dl, febuksostata deva titrēta no 40 mg līdz 80 mg (neatkarīgi no nieru darbības rādītājiem), un allopurinola deva, palielinot par 100 mg, titrēta no 300 līdz 600 mg pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem vai viegliem nieru darbības traucējumiem un no 200 līdz 400 mg pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.
Primārais mērķa kritērijs pētījumā CARES bija laiks līdz pirmajam MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) gadījumam: šajā kombinācijā ietilpst neletāls MI, neletāls insults, KV nāve un nestabila stenokardija ar neatliekamu koronāru revaskularizāciju.
Mērķa kritērijus (primāro un sekundāros) analizēja ārstēt paredzēto pacientu (*intention-to-treat*, ITT) populācijā, un analīzē tika iekļautas visas pētāmās personas, kuras bija randomizētas un saņēmušas vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu.
Kopumā 56,6% pacientu priekšlaicīgi pārtrauca dalību šajā pētījumā, un 45% neieradās uz visām pētījuma vizītēm.
Kopumā novēroja 6190 pacientus, un novērošanas ilguma mediāna bija 32 mēneši, savukārt zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 728 dienas pacientiem febuksostata grupā (n = 3098) un 719 dienas allopurinola grupā (n = 3092).
Primāro MACE mērķa kritēriju ar līdzīgu biežumu konstatēja gan febuksostata, gan allopurinola grupās (attiecīgi 10,8% un 10,4% pacientu; riska attiecība [RA] 1,03; divpusējais atkārtotais ticamības intervāls [TI] 0,89–1,21).
Atsevišķu MACE komponentu analīzē KV nāve biežāk bija konstatējama febuksostata nekā allopurinola grupā (4,3% salīdzinājumā ar 3,2% pacientu; RA 1,34; 95% TI 1,03–1,73). Citu MACE notikumu biežums febuksostata un allopurinola grupā bija līdzīgs; t. i., neletāls MI (3,6% salīdzinājumā ar 3,8% pacientu; RA 0,93; 95% TI 0,72–1,21), neletāls insults (2,3% salīdzinājumā ar 2,3% pacientu; RA 1,01; 95% TI 0,73–1,41) un neatliekama revaskularizācija nestabilas stenokardijas dēļ (1,6% salīdzinājumā ar 1,8% pacientu; RA 0,86; 95% TI 0,59–1,26). Febuksostata grupā salīdzinājumā ar allopurinola grupu lielāks bija arī jebkāda cēloņa mirstības rādītājs (7,8% salīdzinājumā ar 6,4% pacientu; RA 1,22; 95% TI 1,01–1,47), ko galvenokārt noteica lielāks KV nāves rādītājs šajā grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hospitalizācijas konstatētas sirds mazspējas dēļ, stacionēšanas ar išēmiju nesaistītas aritmijas dēļ, venozas trombembolijas un hospitalizācijas pārejošu išēmijas lēkmju dēļ rādītāji febuksostata un allopurinola grupās bija līdzīgi.

FAST pētījums bija prospektīvs, nejaušināts, atklāts pētījums ar maskētiem mērķa kritērijiem, kurā salīdzināja febuksostata un allopurinola lietošanas KV drošuma profilu pacientiem ar hronisku hiperurikēmiju (stāvokļos, kad jau izveidojušies urātu izgulsnējumi) un KV riska faktoriem (t. i., pacientiem no 60 gadu vecuma vai vecākiem ar vismaz vēl vienu citu KV riska faktoru). Atbilstošie pacienti pirms randomizācijas saņēma ārstēšanu ar allopurinolu, un nepieciešamības gadījumā bija jāpielāgo deva saskaņā ar klīnisko slēdzienu, EULAR rekomendācijām un apstiprinātām devām. Allopurinola ievadfāzes beigās pacienti, kuriem sUA līmenis bija <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) vai kuri saņēma maksimālo panesamo vai maksimālo apstiprināto allopurinola devu, tika nejaušināti iedalīti 1:1 attiecībā saņemt ārstēšanu vai nu ar febuksostatu, vai allopurinolu. FAST pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz jebkādam pirmajam notikumam, iekļautajam Antitrombocītu Pētnieku Sadarbības (Antiplatelet Trialists' Collaborative; APTC) kompleksajā mērķa kritērijā, kas ietvēra i) hospitalizāciju neletāla MI/biomarķieru pozitīva akūta koronāra sindroma (ACS) dēļ; ii) neletālu insultu; iii) nāvi KV notikuma dēļ. Primārās analīzes pamatā bija pieeja ārstēšanas laikā (on-treatment (OT)).
Kopumā tika randomizēti 6128 pacienti – 3063 saņemt febuksostatu un 3065 allopurinolu. Primārajā OT analīzē febuksostata lietošana nebija statistiski sliktāka par allopurinola lietošanu primārā mērķa kritērija biežuma ziņā, kas radās 172 pacientiem (1,72/100 pacientgadiem) febuksostata lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar 241 pacientu (2,05/100 pacientgadiem) allopurinola lietošanas gadījumā ar koriģētu HR 0,85 (95% TI: 0,70, 1,03), p<0,001. Primārā mērķa kritērija OT analīze pacientu apakšgrupā ar MI, insultu vai ACS anamnēzē neuzrādīja nekādu nozīmīgu atšķirību starp ārstēšanas grupām: bija 65 (9,5%) pacienti ar notikumiem febuksostata grupā un 83 (11,8%) pacienti ar notikumiem allopurinola grupā; koriģētais HR 1,02 (95% TI: 0,74-1,42); p=0,202.
Ārstēšana ar febuksostatu nebija saistīta ar biežāku KV nāvi vai jebkāda cēloņa izraisītu nāvi kopumā vai to pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā anamnēzē bija MI, insults vai ACS. Kopumā febuksostata grupā bija mazāk nāves gadījumu (62 KV nāves gadījumi un 108 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi) nekā allopurinola grupā (82 KV nāves gadījumi un 174 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi).
Ārstēšanas gadījumā ar febuksostatu urīnskābes līmenis pazeminājās vairāk nekā ārstēšanas gadījumā ar allopurinolu.

Tumora līzes sindroms

Febuksostats efektivitāti un lietošanas drošumu tumora līzes sindroma profilaksē un ārstēšanā vērtēja FLORENCE (FLO-01) pētījumā. Febuksostatam konstatēja labāku un ātrāku urātu līmeni pazeminošu iedarbību nekā allopurinolam.
FLORENCE bija randomizēts (1:1), dubultmaskēts, 3. fāzes pamatpētījums, kurā tika salīdzināta febuksostata pa 120 mg reizi dienā un allopurinola pa 200 – 600 mg dienā (vidējā allopurinola dienas deva [± standarta novirze]: 349,7 ± 112,90 mg) spēja pazemināt urīnskābes līmeni serumā. Piemērotiem pacientiem bija jābūt kandidātiem uz allopurinola terapiju vai nebija jābūt pieejamai rasburikāzei. Primārie mērķa kritēriji bija urīnskābes zemlīknes laukums serumā ($AUCsUA_{1-8}$) un seruma kreatinīna (sC) līmeņa pārmaiņa no sākumstāvokļa līdz 8. dienai.
Kopumā tika iekļauti 346 pacienti ar ļaundabīgiem asins šūnu audzējiem, kam tiek veikta ķīmijterapija, un vidēju/lielu tumora līzes sindroma risku. Lietojot febuksostatu, vidējais AUC sUA_{1-8} (mg x h/dl) bija nozīmīgi mazāks (514,0 ± 225,71, salīdzinot ar 708,0 ± 234,42; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība: -196,794 [95% ticamības intervāls: -238,600; -154,988]; p <,0001). Turklāt, lietojot febuksostatu, pirmajās 24 ārstēšanas stundās un jebkurā brīdī vēlāk vidējais urīnskābes līmenis serumā bija nozīmīgi zemāks. Febuksostata un allopurinola lietošanas gadījumā nebija nozīmīgu vidējā seruma kreatinīna līmeņa pārmaiņu atšķirību (%) (attiecīgi -0,83 ± 26,98, salīdzinot ar -4.92 ± 16,70; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība: 4,0970 [95% ticamības intervāls: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem – nekonstatēja ne nozīmīgu laboratoriska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 8,1% un 9,2% febuksostata un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,875 [95% ticamības intervāls: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488), ne

klīniska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 1,7% un 1,2% febuksostata un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,994 [95% ticamības intervāls: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Kopējais ārstēšanas izraisīto pazīmju un simptomu un nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums bija 67,6%, salīdzinot ar 64,7%, un 6,4%, salīdzinot ar 6,4%, attiecīgi febuksostata un allopurinola lietošanas gadījumā. FLORENCE pētījumā febuksostatam pierādīta labāka spēja pazemināt urīnskābes līmeni serumā nekā allopurinolam pacientiem, kas pretendē uz ārstēšanu ar allopurinolu. Pašlaik nav febuksostata un rasburikāzi salīdzinošu datu.
Febuksostata lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar smagu TLS, piemēram, pacientiem, kam cita urātu līmeni pazeminoša terapija bijusi neveiksmīga, nav noskaidrots.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem febuksostata maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laiks, kurā zāles saglabājas plazmā (AUC), pēc vienas vai vairāku 10 mg - 120 mg devu ievadīšanas palielinājās proporcionāli devai. Ja indivīds saņēma 120 mg - 300 mg, febuksostata AUC pieauga straujāk nekā proporcionāli devai. Zāļu uzkrāšanās, reizi 24 stundās ievadot 10 mg - 240 mg, netika konstatēta. Febuksostata šķietamais vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir apmēram 5-8 stundas.

Farmakokinētika/farmakodinamika populācijas ietvaros tika pētīta, apsekojot 211 pacientus ar hiperurikēmiju un podagru, kuri saņēma 40-240 mg QD febuksostata. Kopumā šajās analīzēs konstatētie febuksostata farmakokinētiskie parametri atbilda tiem, kas tika iegūti, apsekojot veselus subjektus, tātad veseli subjekti ļauj spriest par zāļu farmakokinētiku/farmakodinamiku podagras slimnieku organismā.

Uzsūkšanās

Febuksostats tiek absorbēts strauji (t_{max} ir 1,0-1,5 h) un labi (vismaz 84 %). Pēc vienas vai vairākām perorāli reizi dienā ievadītām 80 vai 120 mg devām C_{max} bija attiecīgi apmēram 2,8-3,2 µg/ml un 5,0-5,3 µg/ml. Febuksostata tablešu absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Ja vairākas vienu reizi dienā perorāli ievadītas 80 mg devas vai viena 120 mg deva tika lietota kopā ar ļoti treknu maltīti, C_{max} samazinājās attiecīgi par 49 % un 38 %, bet AUC - par 18 % un 16 %. Tomēr testu laikā (vairākas 80 mg devas) klīniski būtiskas izmaiņas seruma urīnskābes līmeņa kritumā netika konstatētas. Tāpēc febuksostatu var lietot neatkarīgi no maltītēm.

Izkliede

Febuksostata šķietamais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}/F), iekšķīgi lietojot 10-300 mg, ir 29-75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīniem) saistās apmēram 99,2 % febuksostata, un šī proporcija ir nemainīga koncentrāciju intervālā, kas tiek sasniegts, lietojot 80 un 120 mg devas. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 82-91 % aktīvo metabolītu.

Biotransformācija

Febuksostats tiek plaši metabolizēts, konjugējoties enzīma uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) sistēmā un oksidējoties citohroma P450 (CYP) sistēmā. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs ir konstatēti cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, atklāja, ka šos oksidatīvos metabolītus veidoja galvenokārt CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet febuksostata glikuronīdu veidoja galvenokārt UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

Eliminācija

Febuksostats tiek eliminēts gan caur aknām, gan nierēm. Pēc perorāli ievadītiem 80 mg ar ^{14}C-iezīmēta febuksostata, apmēram 49 % devas izdalījās urīnā neizmanīta febuksostata (3 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (30 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (13 %) un nezināmu

metabolītu veidā (3 %). Papildus ekskrēcijai urīnā apmēram 45 % devas izdalījās izkārnījumos neizmanīta febuksostata (12 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (1 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (25 %) un nezināmu metabolītu veidā (7 %).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata C_{max} bija tāda pati kā indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Febuksostata vidējais kopējais AUC pieauga apmēram 1,8 reizes no 7,5 µg·h/ml indivīdiem ar normālu nieru funkciju līdz 13,2 µg.h/ml indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Aktīvo metabolītu C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 2 un 4 reizes. Tomēr, ja pacientam ir viegla vai vidēji smagu nieru mazspēja, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem (Child-Pugh A klase) vai vidēji smagiem (Child-Pugh B klase) aknu darbības traucējumiem, kas bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata un to metabolītu C_{max} un AUC bija tāds pats kā indivīdiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase), nav veikti.

Vecums

Gados vecākiem cilvēkiem, kas perorāli bija lietojuši vairākas febuksostata devas, febuksostata un tā metabolītu AUC būtībā bija tādi paši kā jaunākiem veseliem indivīdiem.

Dzimums

Sievietēm, kas perorāli bija lietojušas vairākas febuksostata devas, C_{max} un AUC bija attiecīgi par 24 % un 12 % augstāks, nekā vairākas zāļu devas perorāli lietojušiem vīriešiem. Tomēr, koriģējot C_{max} un AUC saskaņā ar ķermeņa masu, iegūtie rezultāti bija vienādi abiem dzimumiem. Devas koriģēšana atkarībā no dzimuma nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos, kopumā, ietekme tika konstatēta, ja devas būtiski pārsniedza maksimālās cilvēkiem paredzētās devas.

Ar žurkām iegūtie farmakokinētiskās modelēšanas un simulācijas dati liecina, ka, vienlaicīgi lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kancerogenitāte, mutagenitāte, auglības traucējumi

Žurku tēviņiem, kas bija saņēmuši lielas devas (apmēram 11 reižu lielākas nekā cilvēki) un kam bija ksantīna akmeņi, tika novērots statistiski nozīmīgs urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomas un karcinomas) skaita pieaugums. Peļu un žurku tēviņiem un mātītēm jebkura cita veida audzēju sastopamība būtiski nepalielinājās. Šīs atrades ir atzītas par sugai specifisku purīnu metabolisma izpausmi un urīna sastāva īpatnību, kam nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarta testi neatklāja bioloģiski nozīmīgu febuksostata genotoksisku iedarbību.

Perorāli ievadītas febuksostata devas līdz 48 mg/kg/dienā tika atzītas par tādām, kas neietekmē žurku tēviņu un mātīšu auglību un spēju vairoties.

Febuksostata negatīva iedarbība uz auglību, teratogēna iedarbība vai kaitējums auglim netika konstatēts. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 4,3 reizes lielāku devu nekā cilvēki, tika konstatēta

toksiska iedarbība, samazinājās atradināšanas indekss un aizkavējās mazuļu attīstība. Teratoloģijas pētījumos, kuros grūsnas žurkas saņēma apmēram 4,3 reizes un grūsni truši - apmēram 13 reižu lielākas devas nekā cilvēki, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidratēts koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Makrogols 3350
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris (PVH/PVDH/PVH//Al): 14, 28, 56 vai 84 apvalkotās tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

14 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/005

28 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/006
56 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/007
84 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 28. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 7. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Krka 80 mg apvalkotās tabletes

febuxostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg febuksostata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (monohidrāta veidā).
Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

14 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/001
28 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/002
56 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/003
84 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Febuxostat Krka 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Krka 120 mg apvalkotās tabletes

febuxostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg febuksostata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (monohidrāta veidā).
Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

14 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/005
28 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/006
56 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/007
84 apvalkotās tabletes: EU/1/18/1347/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Febuxostat Krka 120 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (PVH/PVDH/PVH//Al)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Krka 80 mg tabletes

febuxostatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (PVH/PVDH/PVH//Al)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Febuxostat Krka 120 mg tabletes

febuxostatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Febuxostat Krka 80 mg apvalkotās tabletes
Febuxostat Krka 120 mg apvalkotās tabletes
Febuxostatum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Febuxostat Krka un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Febuxostat Krka lietošanas
3. Kā lietot Febuxostat Krka
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Febuxostat Krka
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Febuxostat Krka un kādam nolūkam to lieto

Febuxostat Krka tabletes satur aktīvo vielu febuksostatu un tās lieto, lai ārstētu podagru, ko izraisa pārāk liels ķīmiska savienojuma, tā sauktās urīnskābes (urāta), daudzums ķermenī. Dažiem cilvēkiem urīnskābe uzkrājas asinīs, un tās koncentrācija var kļūt pārāk liela, lai viela paliktu šķīstoša. Ja tā notiek, locītavās, nierēs un ap tām var veidoties urīnskābes kristāli. Šie kristāli var izraisīt pēkšņas, stipras sāpes locītavās, kā arī locītavas apsārtumu, siltumu un pietūkumu (podagras lēkmi). Ja slimību neārstē, ap locītavām var izveidoties lielāki urīnskābes depozīti (nogulsnējumi). Šie depozīti var radīt locītavu un kaulu bojājumus.

Febuxostat Krka darbojas, samazinot urīnskābes līmeni. Saglabājot zemu urīnskābes līmeni, kas ir panākams, vienu reizi dienā lietojot Febuxostat Krka, kristāli vairs neveidojas, un ar laiku simptomi samazinās. Ja pietiekami zems urīnskābes līmenis tiek saglabāts pietiekami ilgu laiku, arī depozīti var samazināties.

Febuxostat Krka 120 mg tabletes lieto arī, lai ārstētu un novērstu paaugstinātu urīnskābes līmeni asinīs, kas var rasties, ja Jums sāk veikt ķīmijterapiju asins vēža ārstēšanai.
Veicot ķīmijterapiju, vēža šūnas tiek iznīcinātas un palielinās urīnskābes līmenis asinīs, ja vien urīnskābes veidošanās netiek novērsta.

Febuxostat Krka ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Febuxostat Krka lietošanas

Nelietojiet Febuxostat Krka šādos gadījumos
- ja Jums ir alerģija pret febuksostatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Febuxostat Krka lietošanas konsultējieties ar ārstu:
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja, sirds slimības vai insults,
- ja Jums ir vai ir bijusi nieru slimība un/vai smaga alerģiska reakcija pret allopurinolu (zālēm podagras ārstēšanai),
- ja Jums ir vai ir bijusi aknu slimība vai patoloģiskas pārmaiņas aknu analīžu rezultātos,

- ja Jūs tiekat ārstēts, lai pazeminātu Leša-Nihana sindroma (reta, iedzimta slimība, kad asinīs ir pārāk daudz urīnskābes) izraisītu augstu urīnskābes līmeni asinīs,
- ja Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi.

Pārtrauciet lietot Febuxostat Krka, ja Jums rodas alerģiskas reakcijas pret šīm zālēm (skatīt arī 4. punktu). Alerģisku reakciju simptomi var būt šādi:
- izsitumi, arī smagas formas izsitumi (piemēram, čūlas, mezgliņi, niezoši izsitumi vai izsitumi ar ādas lobīšanos), nieze,
- roku, kāju vai sejas pietūkums,
- elpošanas traucējumi,
- drudzis ar palielinātiem limfmezgliem,
- arī smagi, dzīvībai bīstami alerģiski stāvokļi ar sirds un asinsrites apstāšanos.

Jūsu ārsts var izlemt pavisam pārtraukt ārstēšanu ar Febuxostat Krka.

Febuksostata lietošanas gadījumā reti saņemti ziņojumi par dzīvību iespējami apdraudošiem ādas izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindromu), kas sākumā parādās uz ķermeņa (rumpja) kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi, bieži ar čūlu centrā. Var būt arī čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem, kā arī konjunktivīts (sarkanas un pietūkušas acis). Izsitumi var progresēt, un āda plašos apvidos var čūloties vai lobīties.
Ja Jums febuksostata lietošanas gadījumā attīstījies Stīvensa-Džonsona sindroms, Febuxostat Krka nekad vairs nevarēsit lietot. Ja Jums radušies izsitumi vai minētie ādas simptomi, nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību un pasakiet, ka lietojat šīs zāles.

Ja Jums ir podagras saasinājums (pēkšņas un stipras sāpes locītavā, kas ir jutīga, apsārtusi, karsta un pietūkusi), nogaidiet, līdz podagras lēkme būs norimusi, un tikai tad sāciet lietot Febuxostat Krka.

Dažiem cilvēkiem podagras lēkmes var uzliesmot, kad viņi sāk lietot urīnskābes līmeni kontrolējošas zāles. Tas nenotiek ar visiem, taču saasinājums ir iespējams arī tad, ja Jūs lietojat Febuxostat Krka, un jo īpaši terapijas pirmajās nedēļās vai mēnešos. Febuxostat Krka ir jāturpina lietot arī tad, ja Jums ir saasinājums, jo Febuxostat Krka turpinās pazemināt urīnskābes līmeni. Laika gaitā podagras saasinājumi kļūs retāki un mazāk sāpīgi, ja lietosit Febuxostat Krka katru dienu.

Jūsu ārsts var parakstīt citas zāles, ja uzskatīs, ka tas ir nepieciešams, lai novērstu vai arī ārstētu saasinājumu simptomus, kā sāpes un locītavu pietūkumu.

Pacientiem ar ļoti augstu urīnskābes līmeni (piemēram, tiem, kuriem veic ķīmijterapiju) ārstēšana ar urīnskābi pazeminošiem līdzekļiem var izraisīt ksantīna uzkrāšanos urīnceļos ar iespējamu akmeņu veidošanos, kaut arī tā nav tikusi novērota pacientiem, kuriem ar febuksostatu ārstēja tumora līzes sindromu.

Ārsts var Jūs lūgt izdarīt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas normāli.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles un Febuxostat Krka
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.
Īpaši svarīgi ir informēt ārstu vai farmaceitu, ja lietojat zāles, kas satur kādu no turpmāk uzskaitītajām vielām, jo šīs vielas var mijiedarboties ar Febuxostat Krka un Jūsu ārsts, iespējams, vēlēsies veikt nepieciešamos piesardzības pasākumus:
- merkaptopurīnu (lieto vēža ārstēšanai),
- azatioprīnu (lieto, lai apspiestu imūnsistēmas reakciju),
- teofilīnu (lieto astmas ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Tas, vai Febuxostat Krka var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, nav zināms. Febuxostat Krka nevajadzētu lietot grūtniecības laikā. Tas, vai Febuxostat Krka izdalās mātes pienā, nav zināms. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, Febuxostat Krka lietot nevajadzētu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Neaizmirstiet, ka Jums var būt reibonis, miegainība, neskaidra redze un nejutīgums, vai arī tirpoņa, tāpēc, ja tā ir noticis, nevajadzētu vadīt mašīnas vai apkalpot mehānismus.

Febuxostat Krka satur laktozi un nātriju
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Febuxostat Krka

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Parastā deva ir viena tablete dienā. Dalījuma līnija paredzēta tikai, lai palīdzētu Jums salauzt tableti, ja Jums ir grūtības norīt to veselu.
- Tabletes jālieto iekšķīgi, un to var darīt ar pārtiku vai bez.

Podagra
Febuxostat Krka ir pieejams vai nu kā 80 mg tabletes, vai 120 mg tabletes. Jūsu ārsts parakstīs Jums vispiemērotākā stipruma tabletes.
Turpiniet lietot Febuxostat Krka katru dienu arī tad, ja Jums nav podagras saasinājuma.

Paaugstināta urīnskābes līmeņa profilakse un ārstēšana pacientiem, kuriem veic pretvēža ķīmijterapiju
Febuxostat Krka ir pieejams 120 mg tabletēs.
Sāciet lietot Febuxostat Krka divas dienas pirms ķīmijterapijas sākšanas un turpiniet lietošanu saskaņā ar Jūsu ārsta norādījumiem. Ārstēšana parasti ir īslaicīga.

Ja esat lietojis vairāk Febuxostat Krka nekā noteikts
Nejauši pārdozējot zāles, vaicājiet ārstam, kā rīkoties, vai arī vērsieties sev tuvākajā neatliekamās palīdzības nodaļā.

Ja esat aizmirsis lietot Febuxostat Krka
Ja esat aizmirsis iedzert Febuxostat Krka, izdariet to, tiklīdz esat atcerējies, ja vien drīzumā nav pienācis laiks iedzert nākamo devu: tādā gadījumā izlaidiet aizmirsto devu un nākamo iedzeriet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Febuxostat Krka
Febuxostat Krka neatkarīgi no Jūsu pašsajūtas drīkst pārtraukt lietot tikai, ja to ir atļāvis ārsts. Ja Jūs pārtrauksit lietot Febuxostat Krka, urīnskābes līmenis var sākt paaugstināties un simptomi var pastiprināties, jo Jūsu locītavās, nierēs un ap tām veidosies jauni urīnskābes kristāli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, ja Jums rodas tālāk minētās reti sastopamās blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem), jo vēlāk iespējama nopietna alerģiska reakcija:
- anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība pret zālēm (skatīt arī 2. sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"),
- iespējami dzīvībai bīstami ādas izsitumi, ko raksturo ādas un ķermeņa dobumu iekšējās virsmas čūlošanās un lobīšanās (piemēram, mutē vai uz dzimumorgāniem), sāpošas čūlas mutē un/vai dzimumorgānu apvidū vienlaikus ar drudzi, iekaisušu kaklu un nogurumu (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze), vai palielināti limfmezgli, aknu palielināšanās, hepatīts (līdz pat aknu mazspējai), balto asins šūnu skaita palielināšanās asinīs (reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem – DRESS) (skatīt 2. punktu),
- ādas izsitumi pa visu ķermeni.

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- patoloģiskas izmaiņas aknu analīžu rezultātos,
- caureja,
- galvassāpes,
- izsitumi (dažādu veidu izsitumi; lūdzu, skatīt tālāk sadaļu „retāk" un „reti"),
- slikta dūša,
- podagras simptomu pastiprināšanās,
- lokalizēts pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska),
- reibonis,
- elpas trūkums,
- nieze,
- sāpes ekstremitātē, sāpes/sūrstēšana muskuļos/locītavās,
- savārgums.

Pārējās blakusparādības, kas netika minētas iepriekš, norādītas tālāk.

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):
- ēstgribas samazināšanās, cukura līmeņa izmaiņas asinīs (diabēts), kura simptomi var būt pārmērīgas slāpes, tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs, ķermeņa masas palielināšanās,
- dzimumtieksmes zudums,
- miega traucējumi, miegainība,
- nejutīgums, tirpoņa, sajūtu zudums vai to traucējumi (hipoestēzija, hemiparēze vai parestēzija), traucēta garšas sajūta, pavājināta oža (hiposmija),
- patoloģiskas izmaiņas EKG, neregulāra vai paātrināta sirdsdarbība, sirdspukstu jušana (sirdsklauves),
- karstuma viļņi vai pietvīkums (piemēram, sejas vai kakla piesārtums), asinsspiediena paaugstināšanās, asiņošana (jeb hemorāģija; novērota tikai pacientiem, kuriem veic ķīmijterapiju asins slimības ārstēšanai),
- klepus, diskomforta sajūta vai sāpes krūšu kurvī, deguna eju un/vai rīkles iekaisums (augšējo elpceļu infekcijas), bronhīts, dziļo elpceļu infekcija,
- sausums mutē, sāpes vēderā/nepatīkamas sajūtas vai gāzes, sāpes vēdera augšdaļā, grēmas/gremošanas traucējumi, aizcietējums, biežāka vēdera izeja, vemšana, diskomforta sajūta vēderā,
- niezoši izsitumi, nātrene, ādas iekaisums, ādas krāsas maiņa, mazi, sarkani vai violeti plankumi uz ādas, mazi, gludi, sarkani plankumi uz ādas, gludi, sarkani ādas laukumi ar saplūstošiem mezgliņveida izsitumiem, izsitumi, apsārtušas vai plankumainas ādas laukumi, pastiprināta svīšana, svīšana naktī, matu izkrišana, ādas apsārtums (eritēma), psoriāze, ekzēma, citas ādas izmaiņas,
- muskuļu krampji, muskuļu vājums, bursīts (locītavas somiņas iekaisums) vai artrīts (locītavu iekaisums, kas parasti saistīts ar sāpēm, pietūkumu un/vai stīvumu), muguras sāpes, muskuļu spazmas, muskuļu un/vai locītavu stīvums,
- asinis urīnā, patoloģiski bieža urinēšana, patoloģiskas izmaiņas urīna analīžu rezultātos (paaugstināts olbaltumvielu līmenis urīnā), nieru funkciju pasliktināšanās, urīnceļu infekcija,

- sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūškurvī,
- akmeņi žultspūslī vai žultsceļos (žultsakmeņu slimība),
- tiroīdstimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā vai šūnu vai trombocītu skaitā (patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos),
- nierakmeņi,
- erekcijas traucējumi,
- pavājināta vairogdziedzera darbība, neskaidra redze, redzes pārmaiņas,
- troksnis ausīs,
- iesnas,
- čūlas mutes dobumā,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums: bieži simptomi ir sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana,
- neatliekama urinācijas tieksme,
- sāpes,
- slikta pašsajūta,
- paaugstināts INR,
- sasitums,
- lūpu pietūkums.

Reti sastopamas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):
- muskuļa bojājums, kas atsevišķos gadījumos var būt nopietns. Var rasties muskuļu problēmas, īpaši tad, ja vienlaicīgi jūtaties slikti vai Jums ir paaugstināta temperatūra, kas var izraisīt pat patoloģisku muskuļaudu sabrukumu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums,
- smags pietūkums, kas skar dziļākos ādas slāņus, īpaši ap acīm, dzimumorgāniem, rokām, kājām vai mēli, ar iespējamu pēkšņu apgrūtinātu elpošanu,
- stiprs drudzis apvienojumā ar masalām līdzīgiem ādas izsitumiem, palielinātiem limfmezgliem, aknu palielināšanos, hepatītu (līdz pat aknu mazspējai), balto asins šūnu skaita palielināšanās asinīs (leikocitoze ar eozinofiliju vai bez tās),
- dažādu veidu izsitumi, piemēram, ar baltiem plankumiem, čūlaini (ar vai bez strutām), izsitumi ar ādas lobīšanos vai masalu veida izsitumi, plašs apsārtums, nekroze un pūšļveida ādas virskārtas un gļotādu atslāņošanās, kas izraisa ādas lobīšanos un iespējamu asins saindēšanos (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze),
- nervozitāte,
- slāpes,
- ķermeņa masas samazināšanās, pastiprināta ēstgriba, nekontrolējams ēstgribas zudums (anoreksija),
- patoloģiski mazs asins šūnu (leikocītu, eritrocītu vai trombocītu) skaits,
- urīna daudzuma pārmaiņas vai samazināšanās nieru iekaisuma (tubulointersticiāla nefrīta) dēļ,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- ādas dzelte,
- urīnpūšļa iekaisums,
- aknu bojājums,
- kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (tas ir muskuļu bojājuma indikators),
- pēkšņa kardiāla nāve,
- mazs sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija),
- depresija,
- miega traucējumi,
- garšas sajūtas zudums,
- dedzinoša sajūta,
- vertigo,
- cirkulators kolapss,
- plaušu infekcija (pneimonija),
- čūlas mutes dobumā, mutes dobuma iekaisums,
- kuņģa-zarnu trakta perforācija,
- rotatoru manžetes sindroms,
- reimatiska polimialģija,

- karstuma sajūta,
- pēkšņs redzes zudums artērijas aizsprostošanās dēļ acī.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Febuxostat Krka

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Febuxostat Krka satur
- Aktīvā viela ir febuksostats.
  Katra apvalkotā tablete satur 80 mg febuksostata.
  Katra apvalkotā tablete satur 120 mg febuksostata.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hidratēts koloidālais silīcija dioksīds un magnija stearāts tabletes kodolā un polivinilspirts, makrogols 3350, titāna dioksīds (E171), talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) – tikai 120 mg apvalkotām tabletēm, un sarkanais dzelzs oksīds (E172) – tikai 80 mg apvalkotām tabletēm tabletes apvalkā.
  Skatīt 2. punktu "Febuxostat Krka satur laktozi un nātriju".

Febuxostat Krka ārējais izskats un iepakojums
Febuxostat Krka 80 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir bāli sārtas, ovālas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Tabletes izmērs: aptuveni 16 mm × 8 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.
Febuxostat Krka 120 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir brūngandzeltenas, nedaudz abpusēji izliektas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs. Tabletes izmērs: aptuveni 19 mm × 8 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

Febuxostat Krka ir pieejams kastītēs, kas satur 14, 28, 56 vai 84 apvalkotās tabletes blisteros.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka

vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.