

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Alembic 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 82,28 mg febüksostaadi hemihüdraati, mis vastab 80 mg febüksostaadile

INN. *Febuxostatum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Helerohelist kuni rohelist värvi, pisarakujuline, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "L441" ja teine külg on sile. Mõõdud ligikaudu: 14,00 mm pikkus ja 8,50 mm laius.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Febüksostaat on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Kuna Febuxostat Alembic toimib piisavalt kiiresti, võib 2 nädala möödumisel teha uue seerumi kusihappe sisalduse analüüsi. Ravi eesmärk on viia seerumi kusihappe tase alla 6 mg/dl (357 µmol/l) ja hoida seda sellel tasemel.

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

Eakad

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

Neerukahjustus

Ravimi ohutust ning efektiivsust raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ei ole täielikult hinnatud (vt lõik 5.2).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

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

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Febuxostat Alembic'ut võetakse suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame ja veresoonehaigused

Patsientidel, kellel on olemasolev tõsine kardiovaskulaarne haigus (nt müokardiinfarkt, insult või ebastabiilne stenokardia) tuleks ravi febuksostaadiga vältida, välja arvatud juhul, kui teised ravivõimalused pole sobivad.

Uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv (defineeritud APTC (*Anti Platelet Trialists Collaboration*) tulemusnäitajad, sh kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult) leiti numbriliselt suurem febuksostaadi kogugrupis võrreldes allopurinooli grupiga APEX ja FACT uuringus (1,3 vs. 0,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), aga mitte CONFIRMS uuringus (vt lõik 5.1 uuringute detailsete andmete kohta). Kombineeritud 3. faasi uuringutes (APEX, FACT ja CONFIRMS uuringud) uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv oli 0,7 vs. 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalistes jätku-uuringutes oli uurijate teatatud APTC juhtude arv 1,2 ja 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta vastavalt febuksostaadi ja allopurinooli kohta. Need erinevused ei olnud statistiliselt olulised ja põhjuslikku seost febuksostaadiga ei leitud. Neil patsientidel määrati riskiteguritena kindlaks ateroskleroosi ja/või müokardiinfarkti või südame paispuudulikkuse esinemine anamneesis. Turuletulekujärgses CARES uuringus (vt lõik 5.1 uuringu detailne kirjeldus) oli tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude (MACE) määr febuksostaat vs allopurinooli ravitud patsientidel sarnane (riskimäär [HR] 1.03; 95% usaldusvahemik [CI] 0.87...1.23), aga täheldati kõrgemat kardiovaskulaarsete surmajuhude määra (vastavalt 4.3% vs 3.2% patsientidest; riskimäär [HR] 1.34; 95%, usaldusvahemik [CI] 1.03...1.73).

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turuletulekujärgselt on teatatud harva tõsistest allergilistest/ülitundlikkuse reaktsioonidest, sealhulgas eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja ägedast anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Enamjaolt esinesid need juhud esimese kuu jooksul, mil saadi ravi febuksostaadiga. Mõned, kuid mitte kõik nendest patsientidest teatasid neerukahjustusest ja/või eelnevast ülitundlikkusest allopurinooli suhtes. Mõnel juhul olid rasked ülitundlikkuse reaktsioonid, sh ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), seotud palaviku, vere, neerude või maksa haaratusega.

Patsiente tuleb teavitada allergiliste/ülitundlikkuse reaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Ravi febüksostaadiga tuleb kohe lõpetada, kui tekivad tõsised allergilised/ülitundlikkuse reaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varast ravimi lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud allergiline/ülitundlikkuse reaktsioon, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge anafülaktiline reaktsioon/šhokk, ei tohi febüksostaati sellele patsiendile enam mitte kunagi anda.

Ägedad podagrahood (podagra ägenemine)

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

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

Ksantiini ladestumine

Patsientidel, kellel on uraadi moodustumise määr tunduvalt tõusnud (nt pahaloomulise haiguse ja selle ravi korral, Leschi-Nyhani sündroom), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis tõusta harvadel juhtudel nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma. Kuna febüksostaadiga kogemused puuduvad, ei ole seda ravimit soovitatav neil haigusrühmadel kasutada.

Merkaptopuriin/asatiopriin

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

Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust. Vastavalt rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsiooni analüüsile, tuleb samaaegsel manustamisel febüksostaadiga vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi toimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

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

Siiratud elunditega patsiendid

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

Teofülliin

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

Maksahäired

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

Kilpnäärmehäired

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

Laktoos

Febüksostaadi tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febüksostaadi XO inhibeerimisele avalduva toimemehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febüksostaadi XO-i inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja toksilisust (vt lõik 4.4). Koostoime uuringuid ravimitega, mis metaboliseeritakse XO poolt, ei ole läbi viidud.

Rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsiooni analüüs viitab, et samaaegsel manustamisel febüksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

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

Rosiglitason/CYP2C8 substraadid

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

Teofülliin

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

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

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

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

Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

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

Kolhitsiin/indometatsiin/hüdroklorotiasiid/varfariin

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

Febüksostaadi annust ei ole vaja kohandada samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga.

Varfariini annust ei ole vaja kohandada samaaegsel kasutamisel febüksostaadiga. Febüksostaadi (80 mg või 120 mg kord ööpäevas) ja varfariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju varfariini farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel. Samuti ei mõjutanud samaaegne febüksostaadi kasutamine INR ja VII-hüübimisfaktori aktiivsust.

Desipramiin/CYP2D6-substraadid

Febüksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete isikutega suurenes 120 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas manustamise tulemusena CYP2D6 substraadi desipramiini AUC keskmiselt 22% võrra, mis näitab febüksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeerivat toimet CYP2D6 ensüümile *in vivo*. Seega ei ole eelduste kohaselt vaja febüksostaadi manustamisel koos teiste CYP2D6 substraatidega nende ühendite annuseid kohandada.

Antatsiidid

Magneesiumhüdroksiidi ja alumiiniumhüdroksiidi sisaldava antatsiidi samaaegne kasutamine on näidanud febüksostaadi imendumise aeglustumist (ligikaudu 1 tund) ja põhjustas C_{max} vähenemist 32% võrra, kuid kõveraaluses pindalas olulist muutust ei täheldatud. Seepärast võib febüksostaati manustada antatsiidide kasutamisest sõltumatult.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertilsus

Loomadel läbi viidud reproduktsiooniuuringutes annustes kuni 48 mg/kg ööpäevas, annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3). Febüksostaadi toime inimese viljakusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg kuni 300 mg) ja turuletulekujärgses kogemuses on podagra hood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, lööve ja turse. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadi suhtes, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega.

Kõrvaltoimed tabelis

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Harv</u> Pantsütopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos*
Immuunsüsteemi häired	<u>Harv</u> Anafülaktiline reaktsioon*, ülitundlikkus ravimi suhtes*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres
Silma kahjustused	<u>Harv</u> Ähmane nägemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Sage</u> *** Podagrahood <u>Aeg-ajalt</u> Suhkurtõbi, hüperlipideemia, söögiisu vähenemine, kehakaalu tõus <u>Harv</u> Kehakaalu vähenemine, söögiisu suurenemine, anoreksia
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> Libiido langus, unetus <u>Harv</u> Närvilisus
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> Peavalu <u>Aeg-ajalt</u> Pearinglus, paresteesia, hemiparees, unisus, maitsemuutus, hüpoesteesia, hüposmia
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Harv</u> Tinnitus
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u> Atriaalne fibrillatsioon, südamepekslemine, häired EKG-s <u>Harv</u> Südame äkksurm*
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Hüpertensioon, õhetus, kuumahood

Hingamisteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Düspnoe, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kõha
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Diarröa**, iiveldus <u>Aeg-ajalt</u> Kõhuvalu, pingetunde kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, sage roojamine, kõhupuhitus, ebamugavustunne seedetraktis <u>Harv</u> Pankreatiit, haavandid suus
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalded** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Nahalööve (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud harvem, vt allpool) <u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, kihelus, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve <u>Harv</u> Toksiline epidermaalne nekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödem*, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, erüteem, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, pruriitiline lööve*, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve, alopeetsia, hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Artralgia, artriit, müalgia, lihas-skeleti valu, lihasnõrkus, lihasspasm, lihasjäikus, bursiit <u>Harv</u> Rabdomüolüüs*, liigesjäikus, lihas-skeleti jäikus
Neerude ja kuseteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Neerupuudulikkus, nefrolitiaas, hematuuria, pollakisuuria, proteinuuria <u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*, tungiv vajadus urineerida
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Aeg-ajalt</u> Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> Ödem <u>Aeg-ajalt</u> Väsimus, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus <u>Harv</u> Janu

Uuringud	<u>Aeg-ajalt</u> Vere amülaasitaseme tõus, trombotsüütide arvu vähenemine, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere ureeataseme tõus, vere trigütseriididetaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumisisalduse suurenemine <u>Harv</u> Vere glükoositaseme suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, punavererakkude vähenemine, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi suurenemine*
----------	--

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadi suhtes, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide või limaskestast haavanditega ning silma ärritusega. Ülitundlikkuse reaktsioone febüksostaadi suhtes võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupsioon, generaliseerunud või ekfoliatiivne lööve, samuti naha haavandid, näo turse, palavik, hematoloogilised kõrvalekalded, nagu trombotsütopeenia ja eosinofiilia, ning ühe või mitme organi kaasatus (maks või neerud, sh tubulaarne interstitsiaalne nefriit) (vt lõik 4.4).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendile anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: podagravastased preparaadid, kusihappe moodustumist inhibeerivad preparaadid, ATC-kood: M04AA03.

Toimemehhanism

Kusihape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksaantiin → ksantiin → kusihape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-ärüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappe taseme

alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febuksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febuksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Raviks kasutatavatel kontsentratsioonidel ei inhibeeri febuksostaat teisi puriinide või pürimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksantiinguaniinfosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Febuksostaadi efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi olulises uuringus (kaks olulist uuringut APEX ja FACT ning lisaks allpool kirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsientidega. Igas 3. faasi olulises uuringus alandas ja säilitas febuksostaat seerumi kusihappe tasemeid paremini kui allopurinool. APEX ja FACT uuringutes oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel olid seerumi kusihappe tasemed 3 viimasel kuul < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast febuksostaadi müügiloa väljastamist, oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel seerumi kusihappe tasemed olid viimasel visiidil < 6,0 mg/dl. Siiratud elundiga patsiente neis uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

Uuring APEX: allopurinooli ja platseebokontrolliga febuksostaadi uuring (*Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat*, APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltprime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n = 134), febuksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 267), febuksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 269), febuksostaat 240 mg üks kord ööpäevas (n = 134) või allopurinool (300 mg üks kord ööpäevas [n = 258] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli ≤ 1,5 mg/dl, või 100 mg üks kord ööpäevas [n = 10] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Ohutuse hindamiseks kasutati annust 240 mg febuksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

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

Uuring FACT: allopurinooli kontrolliga febuksostaadi uuring (*Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltprime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: febuksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 256), febuksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 251) või allopurinool 300 mg üks kord ööpäevas (n = 253).

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

Kokkuvõtte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2:

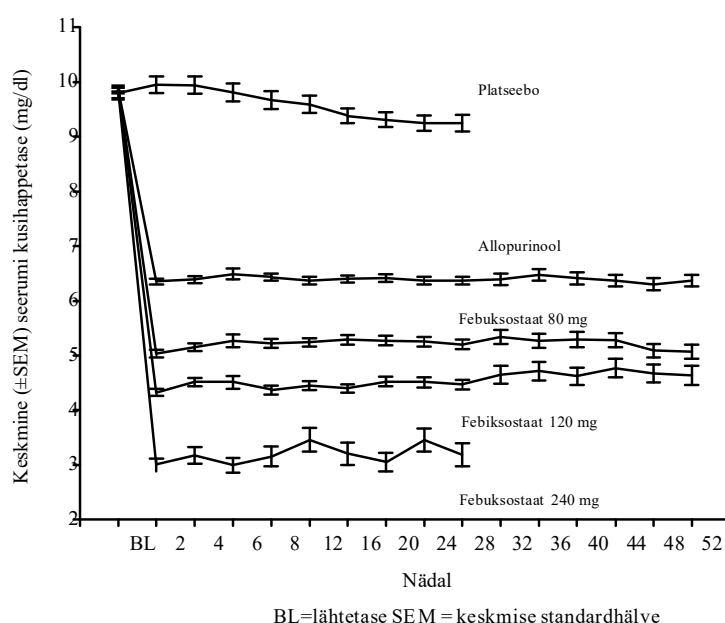
Tabel 2
Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappe tase oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)
kolmel viimasel igakuisel visiidil

Uuring	Febuksostaat 80 mg üks kord ööpäevas	Febuksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	Allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas ¹
APEX (28 nädalat)	48%* (n = 262)	65%*.*# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 nädalat)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)

Koondtulemused	51%* (n = 517)	63%*.*# (n = 519)	22% (n = 519)
¹ koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord ööpäevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli > 1,5 ja ≤2,0 mg/dl) või 300 mg üks kord ööpäevas (n = 509).			
* p < 0,001 vs. allopurinool, # p < 0,001 vs. 80 mg			

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

Joonis 1. Keskmised seerumi kusihaape tasemed kombineeritud olulistest 3. faasi uuringutes



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

Annust 240 mg febuksostaati kasutati febuksostaadi ohutuse hindamiseks soovituslikust annusest kaks korda kõrgema annusena.

Uuring CONFIRMS: uuring CONFIRMS oli 3. faasi randomiseeritud kontrolliga 26-nädalat kestnud uuring, mille eesmärgiks oli hinnata 40 mg ja 80 mg febuksostaadi ohutust ja efektiivsust podagra ja hüperurikeemia patsientidel võrreldes 300 mg või 200 mg allopurinooliga. Randomiseeriti 2269 patsienti: febuksostaat 40 mg üks kord ööpäevas (n = 757), febuksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 756) või allopurinool 300/200 mg üks kord ööpäevas (n = 756). Vähemalt 65%-l patsientidest oli kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30...89 ml/min). 26 nädala jooksul tehti kohustuslik profülaktika podagrahoogude vastu.

Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihaape tase oli viimasel visiidil < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) oli vastavalt 45% 40 mg febuksostaadi, 67% 80 mg febuksostaadi ja 42% allopurinooli 300/200 mg puhul.

Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja

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

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

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

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

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul sUA ≥ 10 mg/dl. Febuksostaadiga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA $< 6,0$ mg/dl kolmel viimasel visiidil) 41% (80 mg üks kord ööpäevas), 48% (120 mg üks kord ööpäevas) ja 66% (240 mg üks kord ööpäevas) patsientidest, võrreldes 9%-ga allopurinooli 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA $< 6,0$ mg/dl viimasel visiidil), kelle kusihappe tase ravi alguses oli ≥ 10 mg/dl ja keda raviti febuksostaat 40 mg üks kord ööpäevas oli 27% (66/249), febuksostaat 80 mg üks kord ööpäevas oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord ööpäevas oli 31% (72/230).

Kliinilised tulemused: podagrahoo ravi vajanud patsientide osakaal

APEX uuring: 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febuksostaadi ravigrupis (36%) ravi podagrahoo vastu, võrreldes febuksostaadi 80 mg (28%), allopurinooli 300 mg (23%) ja platseebo grupiga (20%). Profülaktika kestel hood tugevnesid ja seejärel hakkasid aja jooksul järk-järgult vähenema. 46% kuni 55% uuritavatest said 8. nädala ja 28. nädala vahel ravi podagrahoo vastu. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (24...28. nädal) oli podagrahooge 15% (febuksostaat 80 mg ja 120 mg), 14% (allopurinool 300 mg) ja 20% (platseebo) puhul.

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

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

CONFIRMS uuringu puhul oli patsientide osakaal, kes vajab ravi podagrahoo korral (1.päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febuksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febuksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud erinevust patsientide osakaalus, kes vajasid ravi podagrahoo vastu.

Pikaajalised, avatud jätku-uuringud

EXCEL uuring (C02-021): Excel uuring oli kolmeaastase kestusega 3. faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud allopurinooli kontrolliga ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud olulise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 649), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 292) ja allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas (n = 145). Ligikaudu 69% patsientidest ei vajanud ravi muutmist, et saavutada lõplik stabiilne ravi. Patsiendid, kel oli kolm järjestikust sUA taseme väärtust > 6,0 mg/ml eemaldati.

Seerumi kusihappe tase aja jooksul säilis (st 91% ja 93% patsientidest, keda esialgselt raviti vastavalt 80 mg ja 120 mg febüksostaadiga, oli sUA <6 mg/dl 36. kuul).

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

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

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

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

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

Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud

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

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

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

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

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

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude esmase tulemusnäitaja määr oli febüksostaadi ja allopurinooli ravirühmades samaväärne (vastavalt 10,8% vs 10,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,03; kahepoolne korratud 95% usaldusvahemik [CI] 0,87...1,23).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude individuaalsete komponentide analüüsis oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude määr febüksostaadi puhul kõrgem võrreldes allopurinooliga (4,3% vs 3,2% patsientidest; riskimäär [HR] 1,34; 95% usaldusvahemik [CI] 1,03...1,73). Teiste tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude määrad olid febüksostaadi ja allopurinooli rühmades sarnased, s.o mittefataalne müokardiinfarkt (3,6% vs 3,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,93; 95% usaldusvahemik [CI] 0,72...1,21), mittefataalne insult (2,3% vs 2,3% patsientidest; riskimäär [HR] 1,01; 95% usaldusvahemik [CI] 0,73...1,41) ja erakorraline revaskularisatsioon ebastabiilse stenokardia tõttu (1,6% vs 1,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,86; 95% usaldusvahemik [CI] 0,59...1,26). Kõigil põhjustel suremuse määr oli febüksostaadi puhul samuti kõrgem võrreldes allopurinooliga (7,8% vs 6,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,22; 95% usaldusvahemik [CI] 1,01...1,47), mille peamiseks põhjuseks oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude suurem määr selles rühmas (vt lõik 4.4).

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Vanus

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

Sugu

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Kartsinogeensus, mutageensus, viljakuse kahjustamine

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

Standardsed genotoksilisuse analüüsid ei näidanud febüksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Opadry II, roheline, 85F510120

Kattematerjali koostis

Polüvinüülalkohol-osaliselt hüdrolüüsitud (E 1203)
Makrogool/PEG (E 1521)
Talk (E 553b)
Titaandioksiid (E 171)
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E 104)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E 133)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E 132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-alumiinium ja alumiinium-PVC/PE/PVDC blistrid sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Karbis on 14, 28, 42, 56, 84, 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium-alumiinium perforatsiooniga blistrid ja alumiinium- PVC/PE/PVDC perforatsiooniga blistrid karbis, sisaldavad 14 x 1 õhukese-polümeerikattega tabletti. Karbis on 14, 28, 42, 56, 84, 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd
Palazzo Pietro Stiges, 103, Strait Street, Valletta VLT 1436,
Malta

8. MÜÜGILOA NUMBER

948217

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019