

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Teva, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Febuxostat Teva, 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

80 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg febüksostaati (febüksostaathemihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 107,09 mg laktoosi (monohüdraadina).

120 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg febüksostaati (febüksostaathemihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160,63 mg laktoosi (monohüdraadina).

INN. *Febuxostatum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

80 mg: Kollased kaksikkumerad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „A275“ ja teisel küljel on „80“. Tableti mõõdud on 16 mm x 7 mm.

120 mg: Kollased kaksikkumerad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „A265“ ja teisel küljel on „120“. Tableti mõõdud on 19 mm x 8,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

120 mg

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

Febüksostaat on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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

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

120 mg

Tuumori lüüsi sündroom: Febuxostat Teva soovitatav suukaudne annus on 120 mg üks kord ööpäevas, sõltumata söögiaegadest.

Ravi Febuxostat Teva'ga tuleb alustada 2 päeva enne tsütotoksilist ravi ja jätkata vähemalt 7 päeva, kuid vastavalt kemoterapia kestusele võib ravi sõltuvalt kliinilisest otsusest pikendada 9 päevani.

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

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

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

120 mg

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

Lapsed

Febuksostaadi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame-veresoonehaigused

Kroonilise hüperurikeemia ravi

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 tulemusnäitajad *Anti Platelet Trialists Collaboration* – APTC sh kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult) leiti olevat arvuliselt suurem febüksostaadi kogugrupis võrreldes allopurinooli grupiga APEX ja FACT uuringutes (1,3 vs. 0,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), aga mitte CONFIRMS uuringus (vt lõik 5.1 uuringute detailsete andmete kohta). Kombineeritud III faasi uuringutes (uuringud APEX, FACT ja CONFIRMS) 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 febüksostaadi ja allopurinooli korral. Need erinevused ei olnud statistiliselt olulised ja põhjuslikku seost febüksostaadiga ei leitud. Neil patsientidel tuvastati riskiteguritena 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 febüksostaat vs allopurinool ravitud patsientidel sarnane (riskimäär [HR] 1.03; 95% usaldusvahemik [CI] 0.87...1.23), aga täheldati kõrgemat kardiovaskulaarsete surmajuhtude määra (vastavalt 4.3% vs 3.2% patsientidest; riskimäär [HR] 1.34; 95%, usaldusvahemik [CI] 1.03...1.73).

120 mg

Hüperurikeemia ennetamine ja ravi TLS riskiga patsientidel

Keskmise kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi riskiga patsientidel, kes saavad kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja raviks ning keda ravitakse febüksostaadiga, tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele jälgida südamegevust.

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turuletulekujärgselt on harva teatatud tõsistest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest, sh eluohtlikust Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermise nekrolüüsist ja ägedast anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Enamjaolt esinesid need juhud esimese kuu jooksul, mil saadi ravi febüksostaadiga. Mõnedel, kuid mitte kõigil nendest patsientidest teatati neerukahjustusest ja/või eelnevast ülitundlikkusest allopurinooli suhtes. Mõnel juhul olid rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), seotud palaviku, vere, neerude või maksa haaratusega.

Patsiente tuleb teavitada allergiliste/ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Tõsise allergilise/ülitundlikkusreaktsiooni (sh Stevensi-Johnsoni sündroom) tekkimisel tuleb ravi febüksostaadiga kohe lõpetada, kuna kiiremat ravimi lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud allergiline/ülitundlikkusreaktsioon (sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge anafülaktiline reaktsioon/šokk), ei tohi febüksostaati sellele patsiendile enam 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.

120 mg

Seda ei ole febüksostaadiga täheldatud pöördelise tähtsusega uuringutes tuumori lüüsi sündroomi korral. Kuna febüksostaadiga kogemused puuduvad, ei ole seda ravimit soovitatav Leschi-Nyhani sündroomiga patsientidel kasutada.

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febuksostaati ei soovitata kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal merkaptopuriini/asatiopriiniga, sest febuksostaadi ksantiinoksüdaasi inhibeeriv mõju võib põhjustada merkaptopuriini/asatiopriini plasmakontsentratsioonide suurenemist, mis võib põhjustada rasket toksilisust. Inimestel ei ole koostoime uuringuid läbi viidud.

Kui kombinatsiooni ei ole võimalik vältida, on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust. Rottidel läbi viidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsiooni analüüsi põhjal tuleb samaaegsel manustamisega vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust 20%-ni eelnevalt määratud annusest või veelgi väiksemaks, et ära hoida võimalikke hematoloogilisi toimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

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

Siiratud elunditega patsiendid

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

Teofülliin

80 mg febuksostaadi ja üksikannusena 400 mg teofülliooni samaaegne manustamine tervetele inimestele ei näidanud mingisuguseid farmakokineetilisi koostoimeid (vt lõik 4.5). Febuksostaati annuses 80 mg võib kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal teofülliiniga, ilma et see suurendaks teofülliooni plasmataset. Febuksostaadi 120 mg annuse kohta andmed puuduvad.

Maksahäired

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

Kilpnäärmehäired

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

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febuksostaadi ksantiinoksüdaasi (XO) inhibeerimisele avalduva toimemehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febuksostaadi XO-i inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja toksilisust. Koostoime uuringuid febuksostaadi ja ravimitega (välja arvatud teofülliin), mis metaboliseeruvad ksantiinoksüdaasi vahendusel, ei ole inimestel läbi viidud.

Rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsiooni analüüs viitab sellele, et febuksostaadi samaaegsel manustamisega tuleb merkaptopuriini/asatiopriini annust vähendada 20%-ni eelnevalt määratud annusest või veelgi rohkem (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Febuksostaadi ja muu tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud.

Febuksostaadi ohutuse kohta tsütotoksilise ravi ajal andmed puuduvad.

120 mg: Tuumori lüüsi sündroomi pöördele tähtsusega uuringus manustati 120 mg febüksostaati ööpäevas patsientidele, kellel kasutati erinevaid kemoterapia raviskeeme, sealhulgas monoklonaalseid antikehi. Samas ei uuritud selles uuringus ravim-ravim ja ravim-haigus interaktsioone. Seetõttu ei saa välistada võimalikke koostoimeid teiste samaaegselt manustatavate tsütotoksiliste ravimitega.

Rosiglitason/CYP2C8 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 läbiviidud koostoime uuring tervetel inimestel, et hinnata, kas XO inhibeerimine võib põhjustada tsirkuleeriva teofülliinitaseme tõusu, nagu on näidatud teiste XO inhibiitorite kasutamisel. Uuringu tulemused näitasid, et 80 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas manustamisel koos 400 mg teofülliiniga üksikannusega puudub toime teofülliinile farmakokineetikale või ohutusele. Seega 80 mg febüksostaadi ja teofüllini samaaegne kasutamine ei vaja erilist ettevaatust. Andmed 120 mg febüksostaadi kohta puuduvad.

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febüksostaadi metabolism sõltub uridiini glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest. Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja 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 kõrvaltoimete kliiniliselt olulise sagenemisega.

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

Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

Tugevad UGT ensüümide indutseerijad võivad põhjustada febüksostaadi metabolismi suurenemist ja efektiivsuse vähenemist. Seepärast on soovitatav 1...2 nädala jooksul pärast ravi alustamist tugeva glükuronidatsiooni indutseeriva ainega jälgida seerumi kusihappetaset. 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 ka selle samaaegsel kasutamisel febüksostaadiga. Febüksostaadi (80 mg või 120 mg üks 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 kõveraallane pindala keskmiselt 22% võrra, mis näitab febüksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeervat

toimet CYP2D6 ensüümile *in vivo*. Seega ei ole eelduste kohaselt vaja febüksostaadi manustamisel koos teiste CYP2D6 substraatidega nende ühendite annuseid kohandada.

Antatsiidid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomadel läbiviidud reproduktiooniuringutes annustega kuni 48 mg/kg ööpäevas ei täheldatud annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3). Febüksostaadi toime inimese viljakusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Febüksostaadi kasutamisel on esinenud unisust, pearinglust, paresteesiat ja hägust 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

Ohutusprofili kokkuvõte

Podagra patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg kuni 300 mg) ja turuletulekujärgses kogemuses podagra hood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, lööve ja turse. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadile, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega, ja harvadest südame äkksurma juhtudest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on loetletud sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harva ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) esinenud kõrvaltoimed febüksostaadiga ravitud patsientidel.

120 mg

Esinemissagedused põhinevad podagra patsientide uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed kombineeritud III faasi pikaajalistes jätku-uuringutes ja turuletulekujärgsed andmed podagraaga patsientidel.

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Harv</u> Pantsütopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos*
Immuunsüsteemi häired	<u>Harv</u> Anafülaktiline reaktsioon*, ülitundlikkus ravimile*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Tõusnud kilpnääret stimuleeriva hormooni sisaldus veres
Silma kahjustused	<u>Harv</u> Hägune 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 EKGs <u>120 mg</u> Hisi kimbu vasaku sääre blokaad (vt lõik „Tuumori lüüsi sündroom“), siinustahhükardia (vt lõik „Tuumori lüüsi sündroom“) <u>Harv</u> Südame äkksurm*
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Hüpertensioon, õhetus, kuumahood <u>120 mg</u> Hemorraagia (vt lõik „Tuumori lüüsi sündroom“)
Respiratoorsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Düspnoe, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, köha
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Diarröa**, iiveldus <u>Aeg-ajalt</u> Kõhuvalu, pingetunne 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> Kõrvalekaldes maksafunktsiooni testitulemustes** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiias <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksakahjustus*
Naha ja nahaaluskoehäired	<u>Sage</u> Nahalööve (sealhulgas erinevat tüüpi lööve, millest on teatatud

	<p>harvem, vt allpool)</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, kihelus, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve</p> <p><u>Harv</u> Toksiline epidermise nekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödem*, ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, erüteem, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustuloosne lööve, pruriitiline lööve*, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve, alopeetsia, hüperhidroos</p>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<p><u>Aeg-ajalt</u> Artralgia, artriit, müalgia, lihas-skeleti valu, lihasnõrkus, lihasspasm, lihasjäikus, bursiit</p> <p><u>Harv</u> Rabdomüolüüs*, liigesjäikus, lihas-skeleti jäikus</p>
Neerude ja kuseteede häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Neerupuudulikkus, nefrolitiaas, hematuuria, pollakisuuria, proteinuuria</p> <p><u>Harv</u> Tubulointerstitsiaalne nefriit*, tungiv vajadus urineerida</p>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Ereksioonihäired</p>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p><u>Sage</u> Ödem</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> Väsimus, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus</p> <p><u>Harv</u> Janu</p>
Uuringud	<p><u>Aeg-ajalt</u> Vere amülaasitaseme tõus, trombotsüütide arvu vähenemine, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiniinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere uureataseme tõus, vere trigütseriiditaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumisisalduse suurenemine</p> <p><u>Harv</u> Vere glükoosisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, punavererakkude vähenemine, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi suurenemine*</p>

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

** Ravist tingitud mittenakkuslikku diarröad ja kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsid esines kombineeritud III faasi uuringutes sagedamini patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kolhitsiini

*** Vt lõik 5.1 podagrahoogude juhud erinevates III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on harva teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadi suhtes, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermise nekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermise nekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide või limaskestade haavanditega ning silma ärritusega.

Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadi suhtes võib seostada järgmiste sümptomitega:

nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupatsioon, generaliseerunud või eksfoliatiivne lööve, samuti naha haavandid, näo turse, palavik, hematoloogilised kõrvalekalded, nagu trombotsütopeenia ja eosinofiilia, ning ühe või mitme organi kaasatus (maks või neerud, sh tubulaarinterstitsiaalne 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).

120 mg

Tuumori lüüsi sündroom

Ohutusprofili kokkuvõte

Pöördelise tähtsusega randomiseeritud topeltpimedas III faasi uuringus FLORENCE (FLO-01), milles võrreldi febüksostaati allopurinooliga (346 patsienti, kes said kemoterapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja raviks ja kellel esines keskmine kuni kõrge risk TLS-i tekkeks), esines kõrvaltoimeid ainult 22 patsiendil (6,4%), täpsemalt 11 patsiendil (6,4%) mõlemas ravirühmas. Suurem enamus kõrvaltoimetest olid kas kerge või mõõduka raskusastmega.

Üldiselt ei toonud FLORENCE uuring lisaks eelnevale kogemusele febüksostaadiga podagra ravis välja ühtegi täpsemat ohutusprobleemi, välja arvatud järgmised kolm kõrvaltoimet (loetletud ülalpool tabelis 1).

Südame häired:

Aeg-ajalt: Hisi kimbu vasaku sääre blokaad, siinustahhükardia.

Vaskulaarsed häired:

Aeg-ajalt: hemorraagia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Kusihape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksaantiin → ksantiin → kusihape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappetaseme alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febüksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febüksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Raviks kasutatavatel kontsentratsioonidel ei inhibeeri febüksostaat teisi puriinide või pürimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksaantiinguaniinfosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Podagra

Febuksostaadi efektiivsust tõestati kolmes III faasi pöördelise tähtsusega uuringus (kaks pöördelise tähtsusega uuringut APEX ja FACT ning lisaks allpool kirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga. Igas pöördelises III faasi uuringus alandas ja säilitas febüksostaat seerumi kusihappetasemeid 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). III faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast febüksostaadi müügiloa väljastamist, oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel seerumi kusihappe tasemed olid viimasel visiidil < 6,0 mg/dl. Siiratud elundiga patsiente neis uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

Uuring APEX. Allopurinooli ja platseebokontrolliga febüksostaadi uuring (*Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat*, APEX) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n=134), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n=267), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n=269), febüksostaat 240 mg üks kord ööpäevas (n=134) või allopurinool (300 mg üks kord ööpäevas [n=258] patsientidele, kelle seerumi 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 febüksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

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

Uuring FACT. Allopurinooli kontrolliga febüksostaadi uuring (*Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti seitsesada kuuskümmend (760) patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n=256), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n=251) või allopurinool 300 mg üks kord ööpäevas (n=253).

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

Kokkuvõtte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2:

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

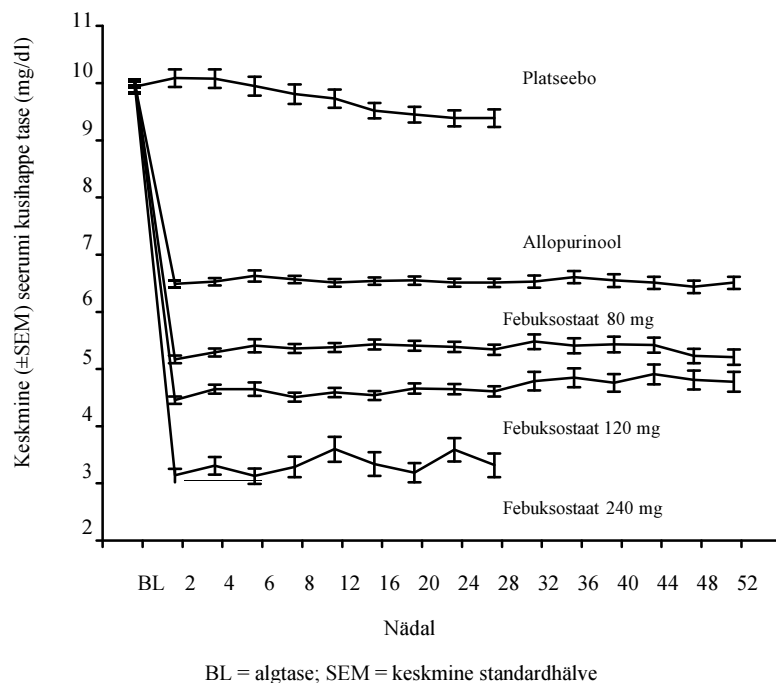
Uuring	Febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas	Febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	Allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas ¹
APEX (28 nädalat)	48% [*] (n=262)	65% ^{*,#} (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nädalat)	53% [*] (n=255)	62% [*] (n=250)	21% (n=251)
Koondtulemused	51% [*] (n=517)	63% ^{*,#} (n=519)	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 kusi happesisaldust kiiresti ja püsivalt. 2. nädala visiidiks täheldati seerumi kusi happetaseme alanemist tasemeni $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), mis püsis kogu ravi jooksul. Joonisel 1 on näidatud kahe pöördelise III faasi uuringu iga ravirühma keskmised seerumi kusi happetasemed aja jooksul.

Joonis 1. Keskmised seerumi kusi happetasemed kombineeritud pöördelistes III 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 III 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 kaks tuhat kakssada kuuskümmend üheksa (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 (kreatiini kliirens 30...89 ml/min). 26 nädala jooksul tehti kohustuslik profülaktika podagrahoogude vastu. Patsientide osakaal, kelle seerumi kusi happetaseme oli viimasel visiidil $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), oli vastavalt 45% 40 mg febuksostaadi, 67% 80 mg febuksostaadi ja 42% 300/200 mg allopurinooli 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 uuringus osalejatel seerumi kusi happesekontsentratsiooni protsentuaalse alanemise kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud olenemata nende neerufunktsioonist (normaalse neerufunktsiooniga rühmas 58% ja raske neerude funktsioonihäirega rühmas 55%).

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

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

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul sUA ≥ 10 mg/dl.

Febüksostaadiga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA < 6 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%-ga platseebot kasutanud rühmas.

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

Kliinilised tulemused: podagrahoo ravi vajanud patsientide osakaal

Uuring APEX. 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febüksostaadi ravigrupis (36%) ravi podagrahoo vastu, võrreldes febüksostaadi 80 mg (28%), allopurinooli 300 mg (23%) ja platseebo grupiga (20%). Profülaktika kestel hood tugevnesid ja seejärel hakkasid aja jooksul järk-järgult vähenema. 46...55% uuritud isikutest sai ravi podagrahoo vastu 8. nädalal kuni 28. nädalal. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (24. kuni 28. nädal) oli podagrahoogusid 15% (febüksostaat 80 mg, 120 mg), 14% (allopurinool 300 mg) ja 20% (platseebo) patsientidest.

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

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 ≥ 6,0 mg/dl ravi viimasel 32 nädalal (20...24. nädal kuni 49...52. nädal).

Uuring CONFIRMS oli patsientide osakaal, kes vajasid ravi podagrahoo tõttu (esimene päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febüksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febüksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud erinevust patsientide osakaalus, kes vajasid ravi podagrahoo vastu.

Pikaajalised avatud jätku-uuringud

EXCEL uuring (C02-021). Excel uuring oli kolmeaastase kestusega III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud allopurinooli kontrolliga ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud pöördelise tähtsusega III faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: 80 mg febüksostaati üks kord ööpäevas (n=649), 120 mg febüksostaati üks kord ööpäevas (n=292) ja 300/100 mg allopurinooli 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 uuringust.

Seerumi uraaditase aja jooksul säilis (st 91% ja 93% patsientidest esialgse raviga vastavalt 80 mg ja 120 mg febüksostaadiga oli 36. kuul sUA tase < 6 mg/dl).

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

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

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

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

Patsientide osakaal, kellel viimasel visiidil seerumi kusihappe tase oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), oli kõigi febüksostaadi annuste puhul üle 80% (81...100%).

III 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 µRÜ/ml) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud

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

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 surmajuhude 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.

120 mg

Tuumori lüüsi sündroom

Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust tuumori lüüsi sündroomi ennetamises ja ravis hinnati uuringus FLORENCE (FLO-01). Febüksostaat näitas paremat ja kiiremat toimet uraatide sisalduse vähendamises võrreldes allopurinooliga.

FLORENCE oli pöördelise tähtsusega randomiseeritud (1:1) topeltpime III faasi uuring, milles võrreldi febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas allopurinooliga 200...600 mg ööpäevas [keskmine allopurinooli ööpäevane annus (\pm standardhälve): $349,7 \pm 112,90$ mg] seerumi kusi happesisalduse kontrollimise seisukohast. Sobivad patsiendid pidid olema kandidaadid raviks allopurinooliga või ei olnud saanud ravi rasburikaasiga. Esmasteks tulemusnäitajateks olid algtasemest kuni 8. päevani seerumi kusi happesisalduse kõveraalne pindala (AUC sUA_{1...8}) ja muutus seerumi kreatiniinisalduses (sC).

Uuringusse kaasati 346 hematoloogilise pahaloomulise kasvajaga patsienti, kes said kemoterapiat ja kellel esines keskmine või kõrge risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Keskmine AUC sUA_{1...8} (mg x h/dl) oli febüksostaadi rühmas oluliselt väiksem ($514,0 \pm 225,71$ vs. $708,0 \pm 234,42$; vähim ruutkeskmiste erinevus: $-196,794$ [95% usaldusvahemik: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Lisaks oli febüksostaadi rühmas alates 24. tunnist ravi alustamisest ja igas ülejäänud ajapunktis oluliselt madalam keskmine seerumi kusi happesisaldus. Olulist erinevust febüksostaadi ja allopurinooli rühmade vahel ei esinenud keskmises seerumi kreatiniinisalduse muutuses (%)

(vastavalt $-0,83 \pm 26,98$ febüksostaadi rühmas ja $-4,92 \pm 16,70$ allopurinooli rühmas; vähim ruutkeskmiste erinevus: $4,0970$ [95% usaldusvahemik: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). Seoses teiseste tulemusnäitajatega ei leitud erinevust laboratoorses TLS-is (8,1% febüksostaadi rühmas ja 9,2% allopurinooli rühmas, suhteline risk: $0,875$ [95% usaldusvahemik: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$) ega kliinilises TLS-is (1,7% febüksostaadi rühmas ja 1,2% allopurinooli rühmas, suhteline risk: $0,994$ [95% usaldusvahemik: $0,9691$; $1,0199$]; $p=1,0000$). Üldine raviga seotud nähtude ja sümptomite ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli febüksostaadi rühmas vastavalt 67,6% ja 6,4% ning allopurinooli rühmas 64,7% ja 6,4%. Uuringus FLORENCE näitas febüksostaat võrreldes allopurinooliga paremat kontrolli seerumi kusi happesisalduse üle patsientidel, kes olid kavandatud saama viimast ravimit. Febüksostaadi ja rasburikaasi võrdlevaid andmeid ei ole saadaval.

Febüksostaadi efektiivsus ja ohutus ägeda raske TLS-iga patsientidel (st patsiendid, kellel teised kusi happesisaldust vähendavad ravimid ei toimi) ei ole kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel uuringus osalejatel suurenesid febüksostaadi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõveraalne pindala (AUC) pärast 10 mg kuni 120 mg ühekordseid ja korduvaid annuseid 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 farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs viidi läbi 211 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga, kelle raviks kasutati 40 mg kuni 240 mg febüksostaati üks kord ööpäevas. Nende analüüsides 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 mg või 120 mg üks kord ööpäevas on C_{max} vastavalt ligikaudu 2,8...3,2 $\mu\text{g/ml}$ ja 5,0...5,3 $\mu\text{g/ml}$. Febüksostaadi tableti absoluutset biosaadavust ei ole uuritud.

Pärast korduvaid suukaudseid 80 mg annuseid üks kord ööpäevas või ühekordset 120 mg annust koos suure rasvasisaldusega toiduga vähenesid vastavalt C_{max} 49% ja 38% võrra ning AUC 18% ja 16%

võrra. Testimisel ei täheldatud siiski kliiniliselt olulist muutust seerumi kusi happes kontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seega võib febüksostaati manustada toidust sõltumatult.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Pärast 80 mg febüksostaadi korduvaid annuseid ei muutunud kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel febüksostaadi 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

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

Sugu

Pärast febüksostaadi 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.

Rottidel läbi viidud farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni andmed viitavad sellele, et febüksostaadi samaaegsel manustamisel tuleb merkaptopuriini/asatiopriini kliinilist annust vähendada

20%-ni eelnevalt määratud annusest või veelgi väiksemaks, et ära hoida võimalikke hematoloogilisi toimeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kartsinogeensus, mutageensus, viljakust kahjustav mõju

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

Standardsed genotoksilisuse analüüsid ei näidanud febuksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüültselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat
Pudeli kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC//alumiinium blistrid

PVC/PCTFE/PVC//alumiinium blistrid

HDPE pudelid

10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 20, 28, 28 x 1, 30 x 1, 42, 42 x 1, 56, 56 x 1, 84, 84 x 1, 98, 98 x 1, 120, 120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.

Swensweg 5

Haarlem 2031GA

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

80 mg: 966318

120 mg: 966418

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2020