

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Druniler 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Druniler 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Druniler 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg febüksostaati (hemihüdraadina)

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 72,68 mg laktoosi (monohüdraadina).

Druniler 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120 mg febüksostaati (hemihüdraadina)

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 109,01 mg laktoosi (monohüdraadina).

INN. *Febuxostatium*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Druniler 80 mg: õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollased või kollased õhukese polümeerikattega kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on graveering "80" ja teine külj on sile, mõõtmetega 16,5 mm x 7,0 mm.

Druniler 120 mg: õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollased või kollased õhukese polümeerikattega kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on graveering "120" ja teine külj on sile, mõõtmetega 18,5 mm x 9,0 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Druniler 120 mg

Hüperurikeemia ennetamine ja ravi täiskasvanud patsientidel, kes saavad kemoterapiat 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: Druniler'i soovitatav suukaudne annus on 80 mg üks kord ööpäevas toidukordadest sõltumatult. Kui seerumi kusihappetase on 2 kuni 4 nädala möödumisel >6 mg/dl (357 mikromooli/l), võib kaaluda Druniler'i kasutamist 120 mg üks kord ööpäevas.

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

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

Druniler 120 mg:

Tuumori lüüsi sündroom: Druniler'i soovitatav suukaudne annus on 120 mg üks kord ööpäevas toidukordadest sõltumatult.

Ravi Druniler'iga tuleb alustada 2 päeva enne tsütotoksilist ravi ja jätkata vähemalt 7 päeva, kuid vastavalt kemoterapia kestvusele 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.

Druniler 120 mg

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

Lapsed

Febuksostaadi ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta uuritud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Druniler'i 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 ja veresoonekonna häired

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, mitte-

fataalne müokardi infarkt, mittefataalne insult) leiti numbriliselt suurem febuksostaadi kogugrupist võrreldes allopurinooli grupiga APEX'i 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 kongestiivse südamepuudulikkuse esinemine anamneesis.

Turuletulekujärgses CARES uuringus (vt lõik 5.1 uuringu detailne kirjeldus) oli tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude (MACE) määr febuksostaat 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-i riskiga patsientidel

Keskmise kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi riskiga patsientidel, kes saavad kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks ning keda ravitakse Druniler'iga, tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele jälgida südametegevust.

Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

Turustamisjärgselt on teatatud harva tõsistest allergilistest 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 allopurinoolile. Mõnel juhul olid rasked ülitundlikkuse reaktsioonid, sh ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid (DRESS sündroom) 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 febuksostaadiga tuleb kohe lõpetada, kui tekivad tõsised ülitundlikkuse reaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varasemat ravimi lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud allergiline reaktsioon sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge anafülaktiline reaktsioon/šokk, ei tohi ravi febuksostaadiga sellel patsiendil enam mitte kunagi jätkata.

Ägedad podagrahood (podagra ägenemine)

Esmakordset ravi febuksostaadiga 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 febuksostaadiga on soovitatav kasutada vähemalt 6 kuu jooksul ägenemise ennetamiseks mittesteroidset põletikuvastast ravimit või kolhitsiini (vt lõik 4.2).

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

Ksantiini ladestumine

Patsientidel, kellel on uraadi moodustumise määr tunduvalt tõusnud (nt pahaloomulise haiguse Leschi-Nyhani sündroomi ja selle ravi korral), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis tõusta harvadel juhtudel nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma.

Druniler 120 mg

Seda ei ole Druniler'iga täheldatud III faasi uuringutes tuumori lüüsi sündroomi korral.

Kuna kogemus febuksostaadiga puudub, ei ole selle kasutamine Leschi-Nyhani sündroomiga patsientidel soovitatav.

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febuksostaati ei soovitata kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal merkaptopuriini/asatiopriiniga, kuna febuksostaat 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 manustamisega vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust 20%-ni või väiksema annuseni eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõik 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 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 annuse 120 mg kohta andmed puuduvad.

Maksahäired

Kombineeritud 3. 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 analüüse (vt lõik 5.1)

Kilpnäärme häired

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

Druniler sisaldab laktoosi

Febuksostaadi tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Druniler sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Merkaptopuriin/asatiopriin

Febuksostaadi XO inhibeerimisele avalduva toimemehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febuksostaadi XO-i inhibeeriv toime võib suurendada nende toimeainete plasmakontsentratsiooni ja põhjustada toksilisust.

Koostoime uuringuid ravimitega (välja arvatud teofülliin), mis metaboliseeritakse XO poolt, ei ole inimestel läbi viidud. Rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsioonianalüüs viitab, et samaaegsel manustamisega tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust 20%-ni või väiksema annuseni eelnevalt määratud annusest (vt lõik 4.4 ja 5.3).

Febuksostaadi ja tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud.

Druniler 80 mg: Puuduvad andmed febuksostaadi ohutuse kohta tsütotoksilise ravi ajal.

Druniler 120 mg: tuumori lüüsi sündroomi III faasi uuringus manustati 120 mg febüksostaati ööpäevas patsientidele, kellel kasutati erinevaid kemoterapia raviskeeme, sealhulgas monokloonseid antikehi. Samas ei uuritud selles uuringus ravimravim ja ravim-haigus interaktsioone. Seetõttu ei saa välistada võimalikke koostoimeid teiste samaaegselt manustatavate tsütotoksiliste ravimitega.

Rosiglitason/CYP2C8 ained

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 farmakokineetikale ja selle metaboliidile N-desmetüülrosiglitasonile, mis viitab sellele, et febüksostaat ei ole CYP2C8 inhibiitor *in vivo*. Seega, febüksostaadi ja rosiglitasoni või muu CYP2C8 substraadi samaaegne manustamine ei nõua tõenäoliselt nende ravimite annuse kohandamist.

Teofülliin

Febüksostaadiga on läbiviidud koostoime uuring tervetel 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 üks kord ööpäevas 80 mg febüksostaadi ja teofülliiniga samaaegne kasutamine ei vaja erilist ettevaatust. Febüksostaadi annuse 120 mg kohta andmed puuduvad.

Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febüksostaadi metabolism sõltub UDP-glükoronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest. Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiidid, võivad teoreetiliselt mõjutada febüksostaadi eliminatsiooni. Tervetel uuringus osalejatel kaasnes febüksostaadi ja naprokseeni 250 mg kaks korda päevas samaaegse kasutamisega kokkupuute suurenemine febüksostaadiga (C_{max} 28%, AUC 41% ja $t_{1/2}$ 26%). Kliinilistes uuringutes ei seostatud naprokseeni ega teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite/COX-2 inhibiitorite kasutamist kõrvalnähtude kliiniliselt olulise sagenemisega.

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

Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

Tugevad UGT-ensüümide indutseerijad võivad põhjustada febüksostaadi metabolismi suurenemist ja efektiivsuse vähenemist. Seepärast on soovitatav jälgida 1-2 nädala jooksul pärast ravi alustamist tugeva glükuronidatsiooni indutseeriva ainega seerumi kusi happetaset. Samas 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 ka selle samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga.

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

Desipramiin/CYP2D6-substraadid

In vitro uuringud on näidanud, et febüksostaat on nõrk CYP2D6 inhibiitor. Uuringus tervete uuringus osalejatega suurenes 120 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas manustamise tulemusena desipramiini kui CYP2D6 substraadi kõveraallane pindala keskmiselt 22% võrra, mis näitab febüksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeervat toimet CYP2D6-ensüümile *in vivo*. Seega ei ole eelduste kohaselt

vaja febuksostaadi manustamisel koos teiste CYP2D6 substraatidega nende ühendite annuseid kohandada.

Antatsiidid

On tõestatud, et magneesiumvesinikkloriidi ja alumiiniumhüdroksiidi sisaldava antatsiidi samaaegne kasutamine aeglustab febuksostaadi imendumist (ligikaudu 1 tunni võrra) ja põhjustab C_{max} vähenemist 32% võrra, kuid kõveraaluses pindalas olulist muutust ei täheldatud. Seepärast võib febuksostaati manustada antatsiidide kasutamisest sõltumatult.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Väga piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita febuksostaadi 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. Febuksostaati ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas febuksostaat eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on see toimeaine eritunud rinnapiima ja kahjustanud emapiima saavate poegade arengut. Ohtu imikule ei saa välistada. Imetamise ajal ei tohi febuksostaati kasutada.

Fertiilsus

Loomadel läbiviidud reproduktsiooni uuringutes, annuses 48 mg/kg/ööpäevas, annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3). Febuksostaadi toime inimese viljakusele pole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Podagra patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg kuni 300 mg) ja turuletulekujärgsetes uuringutes podagrahood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, kõhulahtisus, iiveldus, peavalu, lööve ja turse. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febuksostaadile, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega ja harvadest südame äkksurma juhtudest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Druniler 120 mg

Esinemissagedused põhinevad podagra patsientide uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel.

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse grupis toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed kombineeritud 3. faasi pikaajalistes jätku-uuringutes ja turuletulekujärgsed andmed podagra 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> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine 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> Kodade virvendus, südamepekslemine, häired EKG-l <u>120 mg</u> Hisi kimbu vasaku sääre blokaad (vt lõiku tuumori lüüsi sündroomi kohta), siinustrahhükardia (vt lõiku tuumori lüüsi sündroomi kohta) <u>Harv</u> Südame äkksurm*
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Hüpertensioon, õhetus, kuumahood <u>120 mg</u> Hemorraagia (vt lõiku tuumori lüüsi sündroomi kohta)
Hingamisteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Düspnoe, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kõha
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Kõhulahtisus**, 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	<p><u>Sage</u> Kõrvalekalded maksafunktsioonide testitulemustes**</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas</p> <p><u>Harv</u> Hepatiit, ikterus*, maksa kahjustus*</p>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><u>Sage</u> Nahalööve, (sealhulgas erinevat tüüpi lööve, millest on teatatud harvem, vt allpool)</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, kihelus, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve</p> <p><u>Harv</u> Toksiline epidermaalne nekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödem*, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, erüteem, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne 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, hematuria, pollakiuuria, proteiinuuria</p> <p><u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*, tungiv vajadus urineerida</p>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Erektsioonihäire</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 kasv, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinitaseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere ureeataseme tõus, vere trigütseriiditaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumisisalduse suurenemine</p> <p><u>Harv</u> Vere glükoositaseme suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, punaste vereliblede arvu vähenemine, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatiniinfosfokinaasi suurenemine*</p>

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

** Ravist tingitud mitte-nakkuslikku kõhulahtisust 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 kontrollitud uuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadile, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskestade haavanditega ning silma ärritusega. Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadile võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapulaarne erupsioon, generaliseerunud või eksfoliatiiivne 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 peale ravi alustamist ja esimeste ravikuude jooksul. Seejärel podagrahoogude sagedus vastavalt aja möödumisele vähenes. Soovitav on podagrahoogude profülaktika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Druniler 120 mg

Tuumori lüüsi sündroom

Ohutusprofili kokkuvõte

Randomiseeritud topeltpimedas III faasi uuringus FLORENCE (FLO-01), milles võrreldi febüksostaati allopurinooliga (346 patsienti, kes said kemoteraapiat 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. Enamik kõrvaltoimetest olid kerged 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 patsiendile anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Podagravastased preparaadid, kusihaape moodustumist inhibeerivad preparaadid, ATC-kood: M04AA03.

Toimemehhanism

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Podagra

Febuksostaadi efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi olulises uuringus (kaks olulist uuringut APEX ja FACT) ja lisaks allkirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsiendiga. Igas 3. faasi olulises uuringus alandas ja säilitas febuksostaat kusihappetaset seerumis paremini kui allopurinool. APEX ja FACT uuringutes oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel oli seerumi kusihappetaseme 3 viimasel kuul <6,0 mg/dl (357 mikromooli/l). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast müügiloa väljastamist, oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel seerumi kusihappetaseme oli viimasel visiidil <6,0 mg/dl. Siiratud elundiga patsiente neis uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.4).

APEX uuring: Allopurinooli ja platseebokontrolliga febuksostaadi uuring (APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime 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 allopurinooli (300 mg üks kord päevas [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) rühmadesse. Ohutuse hindamiseks kasutati annust 240 mg febuksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

APEX uuring 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, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l) (vt tabelit 2 ja joonist 1).

FACT uuring: Allopurinooli kontrolliga febuksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti seitsesada kuuskümmend (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).

FACT uuring 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 mikromooli/l).

Kokkuvõtte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2.

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

Uuring	Febuksostaat 80 mg üks kord	Febuksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	Allopurinool 300 / 100 mg üks

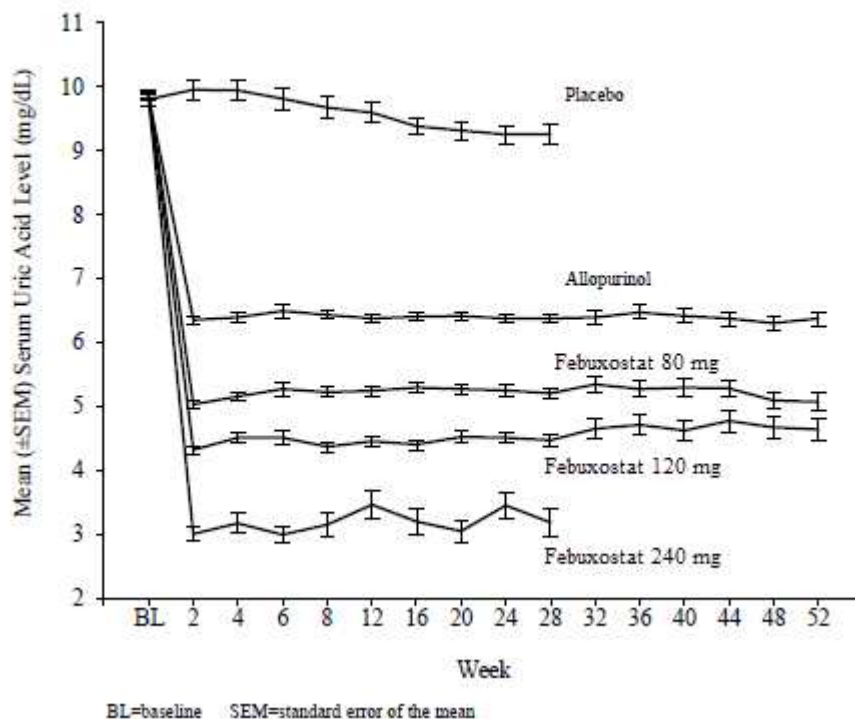
	ööpäevas		kord ööpäevas ¹
APEX (28 nädalat)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nädalat)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Koond- tulemused	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord ööpäevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi 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 kusihappetaset kiiresti ja püsivalt. 2. nädala visiidiks täheldati seerumi kusihappetaseme alanemist tasemeni <6,0 mg/dl (357 mikromooli/l), mis püsis kogu ravi jooksul. Joonisel 1 on näidatud kahe olulise 3. faasi uuringu iga ravirühma keskmised seerumi kusihappetasemed aja jooksul.

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

Figure 1 Mean Serum Uric Acid Levels in Combined Pivotal Phase 3 Studies



Keskmine (±SEM) seerumi kusihappetase (mg/dl)

BL=lähtetase

SEM = keskmise standardhälve

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 (APEX uuringus 10 patsienti 268-st). Annust 240 mg febüksostaati kasutati febüksostaadi ohutuse hindamiseks soovituslikust annusest kaks korda kõrgema annusena.

CONFIRMS uuring: CONFIRMS uuring on 3. faasi randomiseeritud, kontrolliga, 26-nädalat kestnud uuring, mille eesmärgiks oli hinnata 40 mg ja 80 mg febüksostaadi ohutust ja efektiivsust podagra ja

hüperurikeemia patsientidel võrreldes 300 mg või 200 mg allopurinooliga. Randomiseeriti 2269 patsienti: febüksostaat 40 mg (üks kord ööpäevas) (n = 757), febüksostaat 80 mg (üks kord ööpäevas) (n = 756) või allopurinool 300/200 mg (üks kord ööpäevas) (n = 756). Vähemalt 65%-l patsientidest oli kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiini kliirens 30-89 ml/min). 26 nädala jooksul tehti kohustuslik profülaktika podagrahoogude vastu.

Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappetase oli viimasel visiidil <6,0 mg/dl (357 mikromooli/l) oli 45% 40 mg febüksostaadi, 67% 80 mg febüksostaadi ja 42% allopurinooli 300/200 mg puhul.

Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja

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

Tervetel uuringus osalejatel seerumi kusihappes kontsentratsiooni alanemise protsentides kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud olenemata nende neerufunktsioonist (normaalse neerufunktsiooniga rühmas 58% ja raske neerude funktsioonihäirega rühmas 55%).

Neerukahjustusega podagra patsientide prospektiivne analüüs CONFIRMS uuringus näitas, et febüksostaat oli oluliselt efektiivsem seerumi kusihappe taseme langetamisel <6 mg/dl tasemele võrreldes allopurinooli 300 mg/200 mg puhul patsientidel, kel oli podagra koos kaasuva 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% platseebot kasutanud rühmas.

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

Kliinilised tulemused: podagrahoov ravi vajanud patsientide osakaal

APEX uuring: 8-nädalase profülaktika perioodi kestel vajas suurem hulk 120 mg febüksostaadi ravigrupis (36%) ravi podagrahoov vastu, võrreldes febüksostaadi 80 mg-ga (28%), allopurinool 300 mg (23%) ja platseebo korral (20%). Profülaktika kestel hoog tugevnes ja seejärel hakkas ajajooksul järk-järgult vähenema. 46...55% uurituteist said ravi podagrahoogude vastu alates 8. nädalast ja 28. nädalast. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (24. kuni 28. nädal) esines podagrahooge 15%-l (febüksostaat 80, 120 mg), 14%-l (allopurinool 300 mg) ja 20%-l (platseebo) uuritavatest.

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

Podagrahoov 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).

CONFIRMS uuringu puhul oli patsientide osakaal, kes vajas ravi podagrahoo korral, (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 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 päevas) (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 kusi-happe tase aja jooksul säilis (st 91% ja 93% patsientidest esialgse raviga vastavalt febüksostaat 80 mg ja 120 mg-ga, sUA <6 mg/dl, 36. kuul).

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

46% ja 38% patsientidest, kes said stabiilset ravi vastavalt febüksostaat 80 või 120 mg-ga (üks kord ööpäevas) ravi algusest kuni viimase visiidini, kadus algselt combatav podagraoõlm täielikult.

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

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

3. faasi kliinilistes uuringutes täheldati febüksostaadiga ravitud patsientidel (5,0%) kerget 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).

Druniler 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 randomiseeritud (1:1) topeltpime III faasi uuring, milles võrreldi 120 mg üks kord ööpäevas febüksostaadi manustamist 200...600 mg allopurinooli ööpäevas [keskmine allopurinooli annus (\pm standardhälve): 349,7 \pm 112,90 mg] manustamisega seerumi kusi-happesisalduse kontrollimise seisukohast. Sobivad patsiendid pidid olema kandidaadid allopurinooliga raviks või mitte ravitud rasburikaasiga. Esmasteks tulemusnäitajateks olid algtasemest kuni 8. päevani seerumi kusi-happesisalduse kõveraallane pindala (AUC sUA₁₋₈) ja muutus seerumi kreatiniinisalduses (sC).

Uuringusse kaasati 346 hematoloogilise pahaloolumulise kasvajaga patsienti, kes said kemoterapiat ja kellel esines keskmine või kõrge risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Keskmine AUC sUA₁₋₈ (mg×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 pärast 24-tunnist ravi ja igas ülejäänud ajapunktis oluliselt madalam keskmine seerumi kusi-happesisaldus. Olulist erinevust febüksostaadi ja allopurinooli rühmade vahel ei esinenud keskmises seerumi kreatiniini sisalduse muutuses (%) (vastavalt -0,83 \pm 26,98 febüksostaadi rühmas ja -4,92 \pm 16,70 allopurinooli rühmas, vähim ruutkeskmiste erinevus: 4,0970, [95% usaldusvahemik: -0,6467; 8,8406] p = 0,0903). Seoses teisest 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%. FLORENCE uuringus näitas febüksostaat võrreldes allopurinooliga paremat kontrolli seerumi kusi happesisalduse üle patsientidel, kellele oli planeeritud allopurinoolravi. Febüksostaadi ja rasburikaasi võrdlevad andmed ei ole saadaval. Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust ägeda raske TLS-iga patsientidel (s. patsientidel, kellel teised kusi happesisaldust vähendavad ravimid ei toimi) ei ole välja selgitatud.

Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud

CARES uuring oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime samaväärsuuring, mis võrdles kardiovaskulaarseid tagajärgi febüksostaat vs allopurinool kasutanud podagra patsientidel, kellel olid anamneesis rasked kardiovaskulaarsed haigused, sealhulgas: müokardi infarkt, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu, koronaar- või aju revaskularisatsiooni protseduur, insult, hospitaliseerimine transitoorse isheemilise ataki tõttu, perifeerne vaskulaarne haigus või diabeet koos tõendatud mikrovaskulaarse või makrovaskulaarse haigusega. Et saavutada väiksem sUA kui 6 mg/dL, tiitriti febüksostaadi annust 40 mg-st kuni 80 mg-ni (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 (MACE) esinemiseni, mille hulka kuulusid mitfefataalne müokardi infarkt, mitfefataalne insult, kardiovaskulaarsed surmajuhud ja ebastabiilne stenokardia koos erakorralise koronaararterite revaskularisatsiooniga.

Tulemusnäitajad (esmane ja teisene) analüüsi ravikavatsuse analüüsi (ITT) alusel, mis hõlmas kõiki isikuid, kes olid randomiseeritud ja said vähemalt ühe annuse uuringuravimit topeltpime faasis.

56,6% patsientidest katkestasid ravi enneaegselt ja 45% ei läbinud kõiki uuringu visiite. Kokku jälgiti 6190 patsienti, jälgimisaja mediaan 32 kuud ja manustamise kestuse mediaan oli febüksostaadi rühmas ($n=3098$) 728 päeva ja allopurinooli rühmas ($n=3092$) 719 päeva.

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 mitfefataalne müokardiinfarkt (3,6% vs 3,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,93; 95% usaldusvahemik [CI] 0,72...1,21), mitfefataalne 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). Üldise 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 kõveraallane pindala (AUC) pärast ühekordseid ja korduvaid annuseid 10 mg kuni 120 mg annusega proportsionaalselt. Annuste kasutamisel vahemikus 120 mg kuni 300 mg täheldatakse febüksostaadi puhul AUC suurenemist rohkem kui annusega proportsionaalselt. Annuste 10 mg kuni 240 mg manustamisel iga 24 tunni järel märgatavat akumulereerumist ei toimu. Febüksostaadi eliminatsiooni 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 tervelt 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 mikrogrammi/ml ja 5,0...5,3 mikrogrammi/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 lihaga vähenes vastavalt C_{max} 49% ja 38% võrra ja AUC 18% ja 16% võrra. Testimisel ei täheldatud siiski kliiniliselt olulist muutust seerumi kusihappekontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib febüksostaati manustada toidust sõltumatult.

Jaotumine

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

Eritumine

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Vanus

Febuksostaadi ja selle metaboliitide kõveraaluses pindalas ei täheldatud olulisi muutusi pärast febuksostaadi korduvate suukaudsete annuste manustamist eakatele, võrreldes tervete nooremate uuringus osalejatega.

Sugu

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Rottide farmakokineetilised modelleerimise ja simulatsiooni andmed viitavad, et samaaegsel manustamisel febuksostaadiga tuleb vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust 20%-ni või väiksema annuseni eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Kantserogenees, mutagenees, kahjulik toime fertiilsusele

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 febuksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350 (E1521)
Metakrüülhape - etüülakrülaadi kopolümeer (1:1) (tüüp A)

Kollane raudoksiid (E172)
Naatriumvesinikkarbonaat (E500(ii))

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-OPA/Alu/PVC või Alumiinium-PVC/PE/PVDC blistrid.
Druniler on saadaval pakendi suurustes 14, 28, 42, 56, 84 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Säilitamise eritingimused

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

80 mg: 948017
120 mg: 948117

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2020