

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Alembic 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 123,42 mg febüksostaadi hemihüdraati, mis vastab 120 mg febüksostaadile.

INN *Febuxostatum*.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 114,75 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Helerohelist kuni rohelist värvi, kapslikujuline, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "L442" ja teine külg on sile. Mõõdud ligikaudu: 19,00 mm pikkus ja 8,00 mm laius.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

Hüperurikeemia ennetamine ja ravi täiskasvanutel, kes saavad kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks ja kellel esineb mõõdukas kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi (TLS) risk.

Febüksostaat on näidustatud täiskasvanutele.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

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

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

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

*Tuumori lüüsi sündroom:* Febuxostat Alembic'uga soovitatav suukaudne annus on 120 mg üks kord ööpäevas, sõltumata söögiaegadest.

Ravi Febuxostat Alembic'uga 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 vaja annust kohandada (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.

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

#### *Lapsed*

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

#### Manustamisviis

Suukaudne.

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

### **4.3 Vastunäidustused**

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Südame ja veresoonehaigused

##### *Kroonilise hüperurikeemia ravi*

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

Uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv (defineeritud APTC (*Anti Platelet Trialists Collaboration*) tulemusnäitajad, sh kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult) leiti numbriliselt suurem febüksostaadi kogugrupis võrreldes allopurinooli grupiga APEX ja FACT uuringus (1,3 vs. 0,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), aga mitte CONFIRMS uuringus (vt lõik 5.1 uuringute detailsete andmete kohta). Kombineeritud 3. faasi uuringutes (APEX, FACT ja CONFIRMS uuringud) uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv oli 0,7 vs. 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalistes jätku-uuringutes oli uurijate teatatud APTC juhtude arv 1,2 ja 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta vastavalt febüksostaadi ja allopurinooli kohta. Need erinevused ei olnud

statistiliselt olulised ja põhjuslikku seost febüksostaadiga ei leitud. Neil patsientidel määrati riskiteguritena kindlaks ateroskleroosi ja/või müokardiinfarkti või südame paispuudulikkuse esinemine anamneesis. Turuletulekujärgses CARES uuringus (vt lõik 5.1 uuringu detailne kirjeldus) oli tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude (MACE) määr 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).

#### *Hüperurikeemia ennetamine ja ravi TLS-i riskiga patsientidel*

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

#### Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

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

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

#### Ägedad podagrahood (podagra ägenemine)

Esmakordselt ravi febüksostaadiga võib alustada alles pärast ägeda podagrahoõ 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. Seda ei ole febüksostaadiga täheldatud III faasi uuringutes tuumori lüüsi sündroomi korral. Kuna kogemus febüksostaadiga puudub, ei ole selle kasutamine Leschi-Nyhani sündroomiga patsientidel soovitatav.

#### Merkaptopuriin/asatiopriin

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

Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust. Vastavalt rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsiooni analüüsile, tuleb samaaegsel manustamisel febüksostaadiga vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20%

või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi toimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

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

#### Siiratud organiga patsiendid

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

#### Teofülliin

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

#### Maksahäired

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

#### Kilpnäärmehäired

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

#### Laktoos

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

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Merkaptopuriin/asatiopriin

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

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

Febüksostaadi ja tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud.

Tuumori lüüsi sündroomi pöördelises uuringus manustati 120 mg febüksostaati ööpäevas patsientidele, kellel kasutati erinevaid kemoterapia raviskeeme, sealhulgas monokloonseid 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 rosiglitasooni või muu CYP2C8 substraadi samaaegne manustamine ei nõua tõenäoliselt nende ravimite annuse kohandamist.

#### Teofülliin

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

#### Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febüksostaadi metabolism sõltub uridiini glükoronosültransferaasi (UGT) ensüümidest. Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiid, võivad teoreetiliselt mõjutada febüksostaadi eliminatsiooni. Tervetel isikutel seostati febüksostaadi ja 250 mg naprokseeni kaks korda ööpäevas samaaegset kasutamist febüksostaadi ekspositsiooni suurenemisega ( $C_{max}$  28%, AUC 41% ja  $t_{1/2}$  26%). Kliinilistes uuringutes ei seostatud naprokseeni ega teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite/Cox-2 inhibiitorite kasutamist kõrvalnähtude kliiniliselt olulise 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 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 samaaegsel kasutamisel febüksostaadiga. Febüksostaadi (80 mg või 120 mg kord ööpäevas) ja varfariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju varfariini farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel. Samuti ei mõjutanud samaaegne febüksostaadi kasutamine INR ja VII-hüübimisfaktori aktiivsust.

#### Desipramiin/CYP2D6-substraadid

Febüksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete isikutega suurenes 120 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas manustamise tulemusena CYP2D6 substraadi desipramiini AUC keskmiselt 22% võrra, mis näitab febüksostaadi potentsiaalselt nõrka 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 kõveraaluses pindalas 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 imetavate poegade arengut. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Imetamise ajal ei tohi febüksostaati kasutada.

### Fertiilsus

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

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Kokkuvõtte ohutusprofiilist

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

### Kõrvaltoimed tabelis

Allpool on loetletud kõrvaltoimed, mida esines febüksostaadiga 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  $< 1/1000$ ).

Esinemissagedused põhinevad podagra patsientide uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed 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 ravimi suhtes*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres
Silma kahjustused	<u>Harv</u> Ähmane nägemine

Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Sage***</u> Podagrahood <u>Aeg-ajalt</u> Suhkurtõbi, hüperlipideemia, söögiisu vähenemine, kehakaalu tõus <u>Harv</u> Kehakaalu vähenemine, söögiisu suurenemine, anoreksia
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> Libiido langus, unetus <u>Harv</u> Närvilisus
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> Peavalu <u>Aeg-ajalt</u> pearinglus, paresteesia, hemiparees, unisus, maitsemuutus, hüpoesteesia, , hüposmia
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Harv</u> Tinnitus
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u> Atriaalne fibrillatsioon, südamepekslemine, häired EKG-s, 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, hemorraagia (vt lõik „Tuumori lüüsi sündroom“)
Hingamisteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Düspnoe, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kõha
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> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalded** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiias <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><u>Sage</u> Nahalööve (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud 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 epidermaalne nekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödem*, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, generaliseerunud lööve (tõsine)*, erütem, 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, lihaskõrge, lihasspasm, lihaskõrge, 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, proteiinuuria</p> <p><u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*, tungiv vajadus urineerida</p>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Erektsioonihäired</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 kreatiinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere ureeataseme tõus, vere triglütseriiditaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumisisalduse suurenemine</p> <p><u>Harv</u> Vere glükoositaseme 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 analüüsides kombineeritud 3. faasi uuringutes esineb sagedamini patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kolhitsiini.

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

#### Valitude kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadest tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest febüksostaadi suhtes, teiste hulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab



progressiivne nahalööve koos villide või limaskestast haavanditega ning silma ärritusega. Ülitundlikkuse reaktsioone febüksostaadi suhtes võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupatsioon, generaliseerunud või eksfoliatiivne lööve, samuti naha haavandid, näo turse, palavik, hematoloogilised kõrvalekalded, nagu trombotsütopeeniat ja eosinofiilia, ning ühe või mitme organi kaasatus (maks või neerud, sh tubulaarne interstitsiaalne nefriit) (vt lõik 4.4).

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

### Tuumori lüüsi sündroom

#### *Ohutusprofili kokkuvõte*

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), koges kõrvaltoimeid ainult 22 patsienti (6,4%), täpsemalt 11 patsienti (6,4%) kummaski ravirühmas. 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 eespool tabelis 1).

Südame häired:

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

Vaskulaarsed häired:

Aeg-ajalt: hemorraagia.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral tuleb patsiendile anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Kusihape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksaantiin → ksantiin → kusihape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappe taseme 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, hüpoksaantiinguaniin-fosforibosültransferaasi, orotaatfosforibosültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Podagra*

Febuksostaadi efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi pöördelise tähtsusega uuringus (kaks olulist uuringut APEX ja FACT ning lisaks allpool kirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsientidega. Igas 3. faasi olulises uuringus alandas ja säilitas febüksostaat seerumi kusihappe tasemeid paremini kui allopurinool. APEX ja FACT uuringutes oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel olid seerumi kusihappe tasemed 3 viimasel kuul <6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast 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 3. faasi randomiseeritud topeltprime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n = 134), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 267), ADENURIC 120 mg üks kord päevas (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 febüksostaati 80 mg üks kord päevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid allopurinooli annuseid 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) kasutanud ravirühmaga, seerumi kusihappe taseme (sUA) vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l) (vt tabel 2 ja joonis 1).

*Uuring FACT:* allopurinooli kontrolliga febüksostaadi uuring (*Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltprime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 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 febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapärast 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 kusihappetase 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 <sup>1</sup>
APEX (28 nädalad)	48%* (n=262)	65%*.*# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 nädalad)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Koondtulemused	51%* (n=517)	63%*.*# (n=519)	22% (n=519)

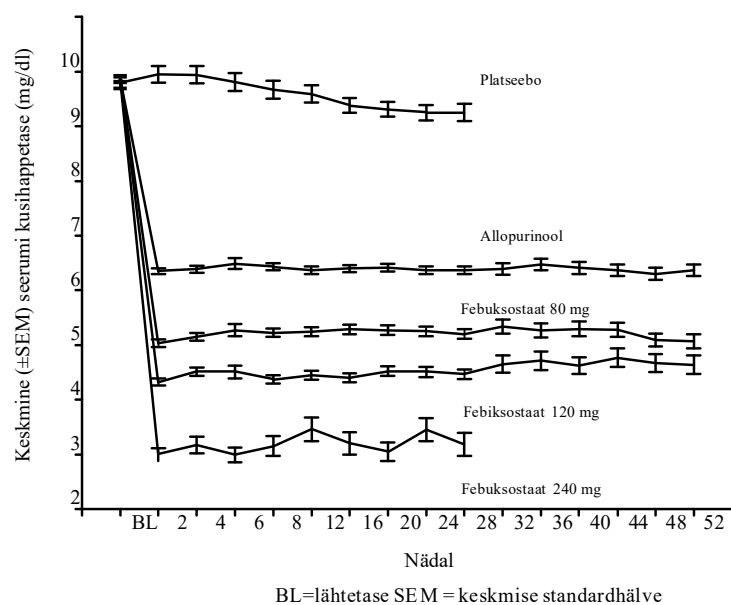
<sup>1</sup> koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord ööpäevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) või 300 mg üks kord ööpäevas (n = 509).

\* p < 0,001 vs. allopurinool, # p < 0,001 vs. 80 mg

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

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

11



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

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

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

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

#### *Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja*

Uuringus APEX hinnati ravimi efektiivsust 40 neerukahjustusega patsiendil (st ravi algul seerumi kreatiniinitase >1,5 mg/dl ja ≤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 kusihappe 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 $\geq 10$ mg/dl*

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul sUA  $\geq 10$  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 päevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA  $<6,0$  mg/dl viimasel visiidil) kelle kusihappe tase ravi alguses oli  $\geq 10$  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: podagrahoo ravi vajanud patsientide osakaal*

APEX uuring: 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% kuni 55% uuritavatest said ravi podagrahoo vastu 8. nädala ja 28.nädala vahel. Uuringu 4 viimase nädala jooksul (nädalad 24...28) oli podagrahooge 15% (febüksostaat 80, 120 mg), 14% (allopurinool 300 mg) ja 20% (platseebo) puhul.

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

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

CONFIRMS uuringu puhul oli patsientide osakaal, kes vajab ravi podagrahoo korral (1. päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt 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 pöördeleise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 649), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 292) ja allopurinool 300/100 mg

üks kord ööpäevas (n = 145). Ligikaudu 69% patsientidest ei vajanud ravi muutmist, et saavutada lõplik stabiilne ravi. Patsiendid, kel oli kolm järjestikust sUA taseme väärtust >6,0 mg/ml eemaldati.

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

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

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

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

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

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

#### *Turuletulekujärgsed pikaajalised uuringud*

CARES uuring oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime samaväärsusuuring, mis võrdles kardiovaskulaarseid tagajärgi febüksostaat vs allopurinool kasutanud podagra patsientidel, kellel olid anamneesis rasked kardiovaskulaarsed haigused, sealhulgas müokardiinfarkt, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu, koronaaride või aju revaskularisatsiooni protseduur, insult, hospitaliseerimine transitoorse isheemilise ataki tõttu, perifeerne vaskulaarne haigus või diabeet koos tõendusega mikrovaskulaarse või makrovaskulaarse haiguse kohta. Et saavutada väiksem sUA kui 6 mg/dL, tiitriti febüksostaadi annust 40 mg kuni 80 mg (sõltumata neerufunktsioonist) ja allopurinooli annust 100 mg kaupa 300 mg-st kuni 600 mg-ni normaalse neerufunktsiooniga ja kerge neerukahjustusega patsientidel ning 200 mg-st kuni 400 mg-ni mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Esmane tulemusnäitaja CARES uuringus oli aeg esimeste tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude esinemiseni, mille hulka kuulusid mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult, kardiovaskulaarsed surmajuhud ja ebastabiilne stenokardia koos erakorralise koronaararterite revaskularisatsiooniga. Tulemusnäitajad (esmane ja teisene) analüüsiti ravikavatsuse analüüsi (*intention-to-treat*, ITT) alusel, mis hõlmas kõiki isikuid, kes olid randomiseeritud ja said vähemalt ühe annuse kahepoolse pimemenetlusega uuringuravimit.

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

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

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

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

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

#### *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 olulise tähtsusega 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 kusihappesisalduse kontrollimise seisukohast. Sobivad patsiendid pidid olema kandidaadid allopurinooliga raviks või mitte ravitud rasburikaasiga. Esmasteks tulemusnäitajateks olid algtasemest kuni 8. päevani seerumi kusihappe sisalduse kõveraalne pindala (AUC sUA) ja muutus seerumi kreatiniini sisalduses (sC).

Uuringusse kaasati 346 hematoloogilise pahaloolumulise kasvajaga patsienti, kes said kemoterapiat ja kellel esines keskmine või kõrge risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Keskmine AUC sUA<sub>1-8</sub> (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 kusihappe sisaldus. 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 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%. FLORENCE uuringus näitas febüksostaat võrreldes allopurinooliga paremat kontrolli seerumi kusihappe sisalduse üle patsientidel, kes olid kavandatud saama viimast ravimit. Febüksostaadi ja rasburikaasi võrdlevaid andmeid ei ole saada.

Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust ägeda raske TLS-iga patsientidel (st patsiendid, kellel teised kusihappe sisaldust vähendavad ravimid ei toimi) ei ole välja selgitatud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

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

#### Imendumine

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

Pärast korduvaid suukaudseid 80 mg annuseid üks kord ööpäevas või ühekordset 120 mg annust koos suure rasvasisaldusega toiduga vähenes  $C_{max}$  vastavalt 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 ( $V_{ss}/F$ ) on pärast suukaudseid 10...300 mg annuseid 29 kuni 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 uridiindifosfaat- glükuronosüültransferaasi (UDPGT) ensüümsüsteemi kaudu ja oksüdatsiooni teel tsütokroom P450 (CYP) süsteemi kaudu. On määratud kindlaks neli farmakoloogiliselt aktiivset hüdrosüülmetaboliiti, 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 1A9.

#### Eritumine

Febüksostaat elimineerub nii maksa kui ka neerude kaudu. Pärast  $^{14}C$ -märgistusega febüksostaadi 80 mg suukaudset annust väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatu 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 muutumatu 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 µg·h/ml) raske neerufunktsiooni häirega rühmas ligikaudu 1,8 korda, tasemeni 13,2 µg·h/ml. Aktiivsete metaboliitide  $C_{max}$  ja AUC suurenesid vastavalt kuni 2- ja 4-kordselt. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole siiski annuse kohandamine vajalik.

#### Maksakahjustus

Pärast 80 mg 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 klasds C) patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

### Vanus

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

### Sugu

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

### Kartsinogeensus, mutageensus, viljakuse kahjustamine

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate



*Opadry II*, roheline, 85F510120

Kattematerjali koostis

Polüvinüülalkohol-osaliselt hüdrolüüsitud (E 1203)

Makrogool/PEG (E 1521)

Talk (E 553b)

Titaandioksiid (E 171)

Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E 104)

Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E 133)

Indigokarmiini alumiiniumlakk (E 132)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

948317

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2019