

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxostato (*febuxostatium*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekvienoje tabletėje yra 236,0 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Geltona kapsulės formos iš abiejų pusių išgaubta tabletė (maždaug 16 × 7 mm), kurios vienoje pusėje įspausta „M“, o kitoje pusėje – „FX3“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinės hiperurikemijos būklių, kurių metu jau yra uratų nuosėdų (įskaitant buvusius ar esančius podagrinius mazgelius ir/ ar podagrinių artritą), gydymas. Febuxostat Viatris skirtas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama per burną vartojamo Febuxostat Viatris dozė yra 80 mg, vartojama kartą per parą, nepriklausomai nuo valgio. Jeigu po 2–4 gydymo savaitių šlapimo rūgšties serume yra > 6 mg/dl (357 μmol/l), galima skirti 120 mg Febuxostat Viatris per parą.

Febuxostat Viatris veikia pakankamai greitai; šlapimo rūgšties kiekio serume tyrimą galima pakartoti po 2 savaitių. Gydymo tikslas yra sumažinti ir palaikyti šlapimo rūgšties kiekį serume mažesnę kaip 6 mg/dl (357 μmol/l).

Rekomenduojama ne trumpesnė kaip 6 mėnesių podagros paūmėjimo profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems žmonėms

Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų pažeidimas

Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų veiklos sutrikimu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min), nėra pakankamai įvertintas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų veiklos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Febuksostato veiksmingumo ir saugumo tyrimų pacientams, sergantiems sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C pagal Child Pugh klasifikaciją), neatlikta.

Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos sutrikimu, rekomenduojama vaisto dozė yra 80 mg. Apie pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu, gydymą duomenys yra riboti.

Vaikų populiacija

Febuksostato saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti, duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Febuxostat Viatris galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (taip pat žr. 4.8 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Pacientus, kurie jau sergo sunkiomis širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., miokardo infarktu, insultu arba nestabilia krūtinės angina), vaistinio preparato kūrimo laikotarpiu ir poregistracinio tyrimo (CARES) metu, gydant febeksostatu, palyginti su alopurinoliu, pastebėta daugiau mirtinų kardiovaskulinės sistemos reiškinių.

Tačiau vėlesnio poregistracinio tyrimo (FAST) metu, vertinant tiek mirtinų, tiek ir nemirtinų kardiovaskulinių reiškinių dažnį, febeksostatas nebuvo prastesnis už alopurinolį.

Šios grupės pacientus reikia gydyti laikantis didesnio atsargumo, jų būklę reikia reguliariai stebėti. Daugiau informacijos apie febeksostato saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai žr. 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

Vaistiniam preparatui patekus į rinką retai pasitaikė sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant gyvybei pavojingus Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką. Dažniausiai šių reakcijų pasitaikė pirmaisiais gydymo febeksostatu mėnesiais. Kai kuriems iš šių pacientų pasireiškė inkstų veiklos sutrikimai ir (arba) jiems anksčiau buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas alopurinoliui. Kai kuriais atvejais sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant reakciją į vaistą su eozinofiliją ir sisteminius (bendrąsiais) simptomais (DRESS), kurios buvo susijusios su karščiavimu, hematologiniais, inkstų arba kepenų veiklos pakitimais.

Pacientus reikia įspėti apie tokių reakcijų požymius ir simptomus, juos reikia atidžiai stebėti dėl alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pastebėjus sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, požymių, febeksostato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, nes laiku nutraukus gydymą prognozė yra geresnė. Jeigu pacientui pasireiškė alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, tokiems pacientams atnaujinti gydymą febeksostatu draudžiama.

Ūmūs podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Negalima pradėti gydymo febeksostatu, kol visiškai nenurimo podagros priepuolis. Podagros priepuoliai gali ištikti gydymo pradžioje dėl pakitusio šlapimo rūgšties kiekio serume, nes tirpinami uratai, susikaupę audiniuose (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Gydymo febeksostatu pradžioje patartina atlikti ne trumpesnę kaip 6 mėnesių paūmėjimų profilaktiką nesteroidiniu vaistu nuo uždegimo (NSVNU) arba kolchicinu (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydymo febeksostatu metu išrinka podagros priepuolis, gydymo nutraukti nereikia. Podagros priepuolį reikia gydyti konkrečiam pacientui tinkamomis priemonėmis. Nuolatinis febeksostato vartojimas mažina podagros priepuolių dažnį ir intensyvumą.

Ksantino nusėdimas

Pacientams, kuriems uratų susidarymo greitis žymiai padidėjęs (pvz., dėl piktybinės ligos ar jos gydymo, sergant Lesch-Nyhan sindromu), retais atvejais ksantino kiekis šlapime gali padidėti tiek, kad šlapimo takuose gali susidaryti jo nuosėdų. Kadangi febeksostato skyrimo šios grupės pacientams patirties nėra, vaisto vartoti jiems nerekomenduojama.

Merkaptopurinas/azatioprinas

Febeksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merkaptopuriną/azatiopriną, nes febeksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merkaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Kai toks derinys neišvengiamas, merkaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Pacientus reikia atidžiai stebėti ir merkaptopurino/azatioprino dozę palengva pritaikyti vertinant terapinį atsaką ir galimo toksinio poveikio pradžią.

Organų transplantacijos recipientai

Kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties organų transplantacijos recipientams nėra, febeksostato vartoti šiems pacientams nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Teofilinas

Kartu skiriant 80 mg febeksostato ir 400 mg vienkartinę dozę teofilino sveikiems asmenims, kokia nors farmakokinetinė sąveika nenustatyta (žr. 4.5 skyrių). 80 mg febeksostato galima skirti teofilinu gydomiems pacientams be teofilino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo pavojaus. Duomenų 120 mg febeksostato dozei nėra.

Kepenų sutrikimai

Jungtinio trečiosios fazės klinikinio tyrimo metu febeksostatą vartojusiems pacientams nustatyta nedidelių kepenų funkcijos tyrimų pakitimų (5,0%). Prieš pradėdant gydymą febeksostatu, rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimą ir, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes, periodiškai jį kartoti vėliau (žr. 5.1 skyrių).

Skyd liaukės sutrikimai

Ilgalaikių atvirųjų testinių tyrimų metu nustatytas SSH kiekio padidėjimas (> 5,5 μ IU/ml) pacientams, ilgą laiką vartojusiems febeksostato (5,5%). Pacientams, kurių skyd liaukės veikla sutrikusi, febeksostatą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Febuxostat Viatris tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato vartoti negalima pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Febuxostat Viatris tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Merktopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febuxostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febuxostatas gali didinti minėtų vaistų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų mielotoksiškumą.

Vartojant kartu febuxostato merktopurino/azatioprino dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Siūlomo dozės koregavimo, kuris buvo pagrįstas ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos duomenų analize, adekvatumas buvo patvirtintas klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais, vartojusiais vien azotioprino 100 mg dozę ir sumažintą azotioprino (25 mg) dozę ją derinant su febuxostatu (40 mg arba 120 mg), rezultatais.

Febuxostato sąveikos su kitais citotoksinės chemoterapijos preparatais tyrimų neatlikta. Nėra duomenų apie febuxostato saugumą kitokio citotoksinio gydymo metu.

Roziglitazonas/CYP2C8 substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad febuxostatas yra silpnas CYP2C8 inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kuriems buvo skiriama 120 mg febuxostato kartą per parą ir 4 mg vienkartinę roziglitazono dozė, poveikio roziglitazono ir jo metabolito N-desmetilroziglitazono farmakokinetikai nenustatyta, kas rodo, kad roziglitazonas *in vivo* neslopina fermento CYP2C8 aktyvumo. Vadinas, vartojant febuxostatą su roziglitazonu ar kitais CYP2C8 metabolizuojamais vaistiniais preparatais, jų dozių korekcija nebūtina.

Teofilinas

Buvo atliktas tyrimas su sveikais žmonėmis, kurio tikslas – nustatyti, ar dėl KO slopinimo gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje (kadangi tokia sąveika buvo nustatyta su kitais KO inhibitoriais). Tyrimo rezultatai parodė, kad skiriant 80 mg febuxostato kartą per parą ir 400 mg teofilino vienkartinę dozę, kokio nors poveikio teofilino farmakokinetikai ar saugumui nėra. Todėl kartu skiriant 80 mg febuxostato ir teofilino specialių atsargumo priemonių imtis nebūtina. 120 mg febuxostato dozei duomenų nėra.

Naproksenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

Febuxostato metabolizmas priklauso nuo uridino glukuronoziltransferazės (UGT) fermentų. Todėl vaistiniai preparatai, slopinantys konjugaciją su gliukurono rūgštimi (pvz., NSVNU ir probenecidas), teoriškai gali turėti poveikį febuxostato šalinimui. Sveikiems asmenims, kartu vartojusiems febuxostato ir naprokseno 250 mg du kartus per parą, padidėjo febuxostato ekspozicija (C_{max} 28%, AUC 41%, o $t_{1/2}$ 26%). Klinikinių tyrimų metu naprokseno arba kitų NSVNU/Cox-2 inhibitorių vartojimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Febuxostatą galima vartoti kartu su naproksenu; febuxostato arba naprokseno dozių koreguoti nereikia.

Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

Stiprūs UGT fermentų induktoriai gali paskatinti febeksostato metabolizmą ir susilpninti jo veiksmingumą. Todėl 1-2 savaites nuo gydymo stiprių konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriais pradžia rekomenduojama patikrinti šlapimo rūgšties kiekį serume. Ir atvirkščiai, nutraukus gydymą induktoriais, gali padidėti febeksostato kiekis plazmoje.

Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

Febeksostatą galima vartoti kartu su kolchicinu arba indometacinu; febeksostato arba kartu vartojamos veikliosios medžiagos dozių koreguoti nereikia.

Nereikia koreguoti febeksostato dozės, kai jis vartojamas kartu su hidrochlorotiazidu.

Varfarino, vartojamo kartu su febeksostatu, dozės koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims febeksostato (80 mg arba 120 mg vieną kartą per parą) vartojant kartu su varfarinu, įtakos varfarino farmakokinetikai nenustatyta. Vartojant kartu su febeksostatu tarptautinis sunormintas santykis (*angl. INR*) ir VII faktoriaus aktyvumas nepasikeitė.

Dezipraminas/CYP2D6 substratai

In vitro tyrimais nustatyta, kad febeksostatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Tyrimo su sveikais pacientais metu, nuo 120 mg febeksostato dozės per parą vidutiniškai 22% padidėjo CYP2D6 substrato dezipramino AUC; tai rodo, kad febeksostatas turi silpną slopinamąjį poveikį CYP2D6 fermentui *in vivo*.

Tad mažai tikėtina, kad vartojant febeksostatą su kitais CYP2D6 substratais reiktų koreguoti šių medžiagų dozes.

Antacidiniai vaistiniai preparatai

Nustatyta, kad kartu geriant antacidinių vaistų, kurių sudėtyje yra su magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido, sulėtėja febeksostato absorbcija (maždaug 1 valanda) ir 32% sumažėja C_{max} , tačiau žymių AUC pokyčių nepastebėta. Todėl febeksostatą galima vartoti kartu su antacidiniais vaistais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Labai ribotais duomenimis apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu, nepageidaujamo febeksostato poveikio nėštumui arba vaisiaus/naujągimio sveikatai nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Febeksostato nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar febeksostato išsiskiria į moters pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šios veikliosios medžiagos į patelių pieną išsiskiria ir ji turi neigiamą poveikį jauniklių vystymuisi. Pavojaus žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Febeksostato negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad duodant vaistinio preparato 48 mg/kg kūno svorio per parą su doze susijusio nepageidaujamo poveikio vaisingumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių). Febeksostato poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant febeksostato pasireiškė mieguistumas, svaigulys, parestezija ir neryškus matymas. Prieš vairuodami, valdydami mechanizmus arba dalyvaujant pavojuose veikloje pacientai turi būti visiškai įsitikinę, kad febeksostatas neturi neigiamo poveikio jų gebėjimams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną febeksostato 10 mg - 300 mg dozę), poregistracinių saugumo tyrimų metu (FAST tyrimas: 3001 asmuo gydytas mažiausiai viena nuo 80 mg iki 120 mg doze) bei po vaistinio preparato patekimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, svaigulys, dusulys, išbėrimas, niežulys, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas, edema ir nuovargis. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato patekimo į rinką, sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į febeksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais, ir staigios kardialinės mirties atvejai pasitaikė retai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant febeksostatą, pagal pasireiškimo dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir retas (nuo $\square 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, praneštos jungtinių 3 fazės ilgalaikių tęstinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitozė*, anemija [#]
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
Endokrininiai sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Padidėjęs tireotropinio hormono kiekis kraujyje, hipotirozė [#]
Akių sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Neryškus matymas <u>Retas</u> Tinklainės arterijos okliuzija [#]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Dažnas***</u> Podagros paūmėjimas <u>Nedažnas</u> Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas <u>Retas</u> Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sumažėjęs libido, insomnija <u>Retas</u> Nervingumas, depresinė nuotaika [#] , sutrikęs miegas [#]
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Dažnas</u> Galvos skausmas, svaigulys <u>Nedažnas</u> Parestezija, hemiparezė, somnolencija, letargija [#] , pakitęs skonio pojūtis, hipestezija, uoslės jautrumo sumažėjimas <u>Retas</u> Sutrikęs skonio jautrumas [#] , deginimo pojūtis [#]
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Ūžimas ausyse

	<u>Retas</u> Vertigo [#]
Širdies sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai, aritmija [#] <u>Retas</u> Staigi kardialinė mirtis*
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas <u>Retas</u> Kraujagyslių kolapsas [#]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Dusulys <u>Nedažnas</u> Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija [#] , kosulys, rinorėja [#] <u>Retas</u> Pneumonija [#]
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Dažnas</u> Viduriavimas**, pykinimas* <u>Nedažnas</u> Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refluksas, vėmimas, burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne, burnos išopėjimas, lūpų patinimas [#] , pankreatitas <u>Retas</u> Skrandžio ir žarnų perforacija [#] , stomatitas [#]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<u>Dažnas</u> Kepenų funkcijos sutrikimas** <u>Nedažnas</u> Tulžies pūslės akmenligė <u>Retas</u> Hepatitis, gelta*, kepenų pažeidimas*, cholecistitas [#]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Bėrimas (įskaitant žemiau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. žemiau), niežulys <u>Nedažnas</u> Dermatitas, dilgėlinė, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, nuplikimas, egzema [#] , eritema, prakaitavimas naktį [#] , žvynelinė [#] , niežintis išbėrimas [#] <u>Retas</u> Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono sindromas*, angioneurozinė edema*, vaistų reakcija su eozinofilija ir sisteminiais (bendrąisiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas [#] <u>Nedažnas</u> Artritas, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, burzitas, skausmingas patinimas [#] , nugaros skausmas [#] , raumenų ir skeleto sąstingis [#] , sąnarių sąstingis <u>Retas</u>

	Rabdomiolizė*, rotatorių manžetės sindromas#, reumatinė polimialgija#
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija, skubus potraukis šlapintis, šlapimo takų infekcija# <u>Retas</u> Tubulointerstininis nefritas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sutrikusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažnas</u> Edema, nuovargis <u>Nedažnas</u> Krūtinės skausmas, nemalonus pojūtis krūtinėje, skausmas#, negalavimas# <u>Retas</u> Troškinimas, karščio pojūtis#
Tyrimai	<u>Nedažnas</u> Padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs TNS# <u>Retas</u> Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	<u>Nedažnas</u> Sumušimas#

* Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką.

** Skubaus gydymo reikalaujantis neinfekcinės kilmės viduriavimas ir kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai jungtinių 3 fazės tyrimų metu dažniau pasireiškė pacientams, kartu vartojusiems kolchicino

*** Žr. 5.1 skyrių apie podagros priepuolių dažnį atskirų 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu

Nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinių saugumo tyrimų metu

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką febeksostato sukeltos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką pasitaikė retai. Stivenso-Džonsono sindromui ir toksinei epidermio nekrolizei būdingas progresuojantis pūslelinis odos išbėrimas arba gleivinės pažeidimas ir akių sudirginimas. Febeksostato sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti šiais simptomais: infiltraciniu makulopapuliniu odos išbėrimu, išplitusiu arba eksfoliaciniu išbėrimu, taip pat odos pažeidimais, veido edema, karščiavimu, kraujo pokyčiais (trombocitopenija) ir eozinofilija, vieno ar kelių organų pažeidimais (kepenų arba inkstų, įskaitant tubulointerstininį nefritą) (žr. 4.4 skyrių).

Dažnai pasitaikė podagros paūmėjimas, pasireiškęs greitai po gydymo pradžios pirmaisiais gydymo mėnesiais. Vėliau podagros priepuolių dažnis mažėja. Rekomenduojama taikyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Pacientams, pavartojusiems per daug vaisto, taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai podagrai gydyti, šlapimo rūgšties sintezę slopinantys vaistai, ATC kodas – M04AA03

Veikimo mechanizmas

Šlapimo rūgštis yra purino metabolizmo žmogaus organizme galutinis produktas; jis susidaro šia seka: hipoksantinas → ksantinas → šlapimo rūgštis. Abi sekos reakcijas katalizuoja ksantino oksidazė (KO). Febuksostatas yra 2-ariltiazolio darinys, kurio gydymasis poveikis mažinant šlapimo rūgšties kiekį serume pasireiškia dėl selektyvaus KO slopinimo. Febuksostatas yra stiprus nepurininis selektyvusis KO inhibitorius (NP SKOI), kurio slopinamoji Ki vertė *in vitro* yra mažesnė už vieną nanomolį. Nustatyta, kad febuksostatas stipriai slopina abi KO formas: oksiduotą ir redukuotą. Terapinės febuksostato koncentracijos neslopina kitų purino arba pirimidino metabolizme dalyvaujančių fermentų: guanino deaminazės, hipoksantinguanino fosforiboziltransferazės, orotato fosforiboziltransferazės, orotidino monofosfato dekarboksilazės arba purino nukleozido fosforilazės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Febuksostato veiksmingumas nustatytas trijų 3 fazės pagrindinių tyrimų (du pagrindiniai APEX ir FACT tyrimai, papildomas CONFIRMS tyrimas aprašyti žemiau) metu, kuriuose dalyvavo 4101 pacientas, sergantis hiperurikemija ir podagra. Abiejų pagrindinių 3 fazės tyrimų metu nustatyta, kad febuksostatas geriau sumažina ir palaiko šlapimo rūgšties kiekį serume, lyginant su alopurinoliu. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis APEX ir FACT tyrimuose buvo pacientų santykis, kuriems ne mažiau kaip per 3 kasmėnesinius vizitus šlapimo rūgšties kiekis serume buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). Papildomo 3 fazės CONFIRMS tyrimo, kurio rezultatai gauti po febuksostato registracijos buvo pirmą kartą paskelbti, pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija paskutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl. Šiuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems persodinti organai (žr 4.2 skyrių).

APEX tyrimas: alopurinolio ir placebo kontroliuojamas febuksostato veiksmingumo tyrimas (angl. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 28 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyti vienas tūkstantis septyniasdešimt du pacientai (1072): placebo grupę (n=134), 80 mg febuksostato per parą grupę (n=267), 120 mg febuksostato per parą grupę (n=269), 240 mg febuksostato per parą (n=134) arba alopurinolio grupę (300 mg per parą, (n=258) buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo ≤ 1,5 mg/dl, o 100 mg per parą [n=10] buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo > 1,5 mg/dl, bet ≤ 2,0 mg/dl). Kaip saugumo įvertinimo dozė buvo naudojama dviejų šimtų keturiasdešimties mg febuksostato dozė (dukart didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę).

APEX tyrimo metu nustatytas statistškai reikšmingas gydymo abiem 80 mg febuksostato per parą ir 120 mg febuksostato per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) dozėmis, sumažinant šlapimo rūgšties serume (sŠR) kiekį žemiau 6 mg/dl (357 μmol/l) ribos (žr. 2 lentelę ir 1 pav.).

FACT tyrimas: alopurinolio kontroliuojamas febeksostato tyrimas (angl. *Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 52 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyta septyni šimtai šešiasdešimt pacientų (760): 80 mg febeksostato per parą grupę (n=256), 120 mg febeksostato C per parą grupę (n=251) arba alopurinolio 300 mg per parą grupę (n=253).

FACT tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem 80 mg febeksostato per parą ir 120 mg febeksostato per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg doze, sumažinant sŠR kiekį žemiau 6 mg/dl (357 μmol/l) ribos.

2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

2 lentelė

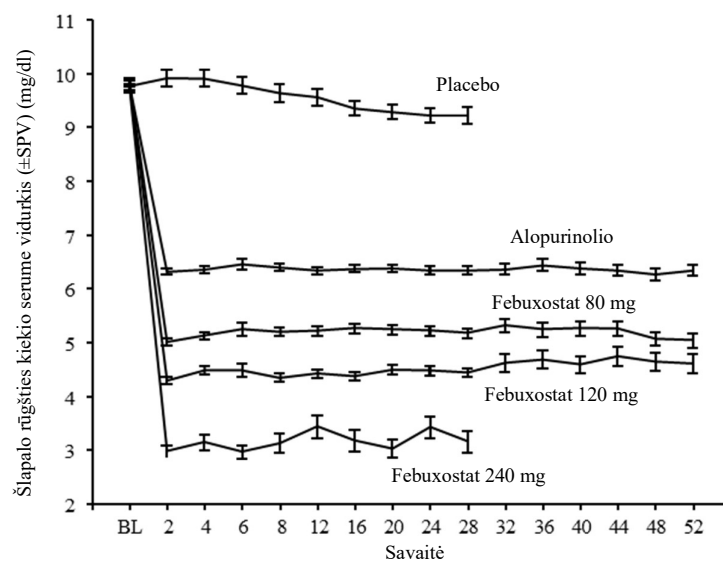
Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) per paskutinius tris kasmėnesinius vizitus

Tyrimas	Febeksostatas 80 mg per parą	Febeksostatas 120 mg per parą	Alopurinolis 300 / 100 mg per parą ¹
APEX (28 sav.)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 sav.)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Susumuoti rezultatai	51%* (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)

¹ pacientų, vartojusių 100 mg per parą dozę (n=10, tai pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume > 1,5, bet ≤ 2,0 mg/dl) ir 300 mg per parą dozę (n=509) rezultatai buvo analizuojami bendrai.
* p < 0,001 palyginti su alopurinoliu, # p < 0,001 palyginti su 80 mg

Febeksostatas mažino šlapimo rūgšties kiekį serume greitai ir nuolat. Šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjimas < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) nustatytas per 2 savaites vizitą ir išilaikė viso tyrimo metu. Pagrindžiamųjų 3 fazės tyrimų metu nustatyti šlapimo rūgšties serume vidurkio pokyčiai per ilgą laiką pavaizduoti 1 pav.

1 pav. Apibendrinti jungtinių pagrindinių 3 fazės tyrimų vidutinio šlapimo rūgšties kiekio serume rezultatai



TP = tyrimo pradžia, SVP = standartinė vidurkio paklaida

Pastaba: 509 pacientai vartojo 300 mg alopurinolio per parą; 10 pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo > 1,5, bet ≤ 2,0 mg/dl, vartojo 100 mg per parą dozę. (10 pacientų iš 268 APEX tyrimo pacientų).

Febuksostato saugumui įvertinti buvo naudojama 240 mg dozė, kuri yra dvigubai didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę.

CONFIRMS tyrimas buvo 3 fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamas 26 savaičių trukmės tyrimas siekiant nustatyti febeksostato 40 mg ir 80 mg dozių saugumą ir veiksmingumą palyginti su 300 mg arba 200 mg alopurinolio doze sergantiems podagra ir hiperurikemija. Tirti 2692 pacientai: febeksostatas 40 mg per parą (n=757), febeksostatas 80 mg per parą (n=756) arba alopurinolis 300/200 mg per parą (n=756). Mažiausiai 65% pacientų buvo nustatytas lengvas arba vidutinis inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-89 ml/min.). Podagros priepuolio profilaktika buvo privaloma 26 savaites.

Pacientai, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija galutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl (357 μmol/l), sudarė 45% febeksostato 40 mg grupėje, 67% - febeksostato 80 mg grupėje, 42% alopurinolio 300/200 mg grupėje.

Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, pagrindinė vertinamoji baigtis

APEX tyrimo metu buvo vertinamas vaisto veiksmingumas 40 pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi (t. y., kai pradinis kreatinino klirensas < 1,5 mg/dl, bet ≤ 2.0 mg/dl). Inkstų veiklos sutrikimu sergantiems pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu pateko į alopurinolio grupę, buvo skiriama 100 mg vaisto dozė per parą. Febeksostato grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis konstatuota 44% (80 mg per parą), 45% (120 mg per parą) ir 60% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 0% alopurinolio 100 mg per parą ir placebo grupėmis.

Procentinės šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimo išraiškos kliniškai reikšmingų skirtumų sveikiems asmenims, nepriklausomai nuo jų inkstų būsenos, nenustatyta (58% pacientų, kurių inkstų veikla normali ir 55% pacientų, kurių inkstų veikla stipriai sutrikusi).

CONFIRMS tyrime buvo numatyta prospektyvi pacientų su podagra ir inkstų veiklos sutrikimu analizė; nustatyta, kad febeksostatas buvo reikšmingai veiksmingesnis mažinant šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume iki <6 mg/dl palyginti su 300/200 mg alopurinolio paros doze tiems pacientams, kurie sirgo podagra ir lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimu (65% tirtų pacientų).

Pacientų, kurių sŠR ≥ 10 mg/dl, pogrupio pagrindinė vertinamoji baigtis

Maždaug 40% pacientų (abiejuose APEX ir FACT tyrimuose) pradinis sŠR buvo ≥ 10 mg/dl. Šio pogrupio febeksostato grupėje pagrindinė vertinamoji baigtis (sŠR <6 mg/dl bent trijų apsilankymų metu) konstatuota 41% (80 mg per parą), 48% (120 mg per parą) ir 66% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 9% alopurinolio 300 mg/100 mg per parą ir 0% placebo grupėmis.

CONFIRMS tyrime pasiekusių pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (sŠR kiekį < 6,0 mg/dl baigiamojo apsilankymo metu) pacientų, kurių šlapimo rūgšties išėities kiekis kraujo serume buvo ≥10 mg/dl, dalis buvo 49% (125/254) vartojusių febeksostato 80 mg dozę vieną kartą per parą grupėje ir 31% (72/230) vartojusių alopurinolio 300/200 mg dozę vieną kartą per parą grupėje.

Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas

APEX tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (28%), 300 mg alopurinolio doze (23%) ir placebo (20%). Priepuoliai dažnėjo profilaktikos laikotarpiu, po to palengva retėjo. Tarp 8 ir 28 savaitės priepuoliai buvo gydyti 46-55% pacientų. Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (24-28 savaitė) stebėti 15% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 14% (alopurinolio 300 mg dozė), 20% (placebo) pacientų.

FACT tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (22%), 300 mg alopurinolio doze (21%). Po 8 savaičių profilaktikos laikotarpio priepuolių

dažnumas padidėjo, po to palengva retėjo (8-52 savaitę podagros priepuoliai gydyti nuo 64% iki 52% pacientų). Podagros priepuoliai per paskutines 4 tyrimo savaites (49-52 savaitė) stebėti 6-8% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 11% (alopurinolio 300 mg dozė) pacientų.

Pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros priepuolius (APEX ir FACT tyrimų metu), santykis buvo mažesnis grupėse, kuriose pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl arba < 4,0 mg/dl, palyginti su grupe, kurioje pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo ≥ 6,0 mg/dl per paskutines 32 gydymo periodo savaites (intervalais nuo 20 savaitės iki 24 savaitės ir nuo 49 savaitės iki 52 savaitės).

CONFIRMS tyrimo metu dalis pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros paūmėjimą (nuo pirmos dienos iki 6 mėnesio imtinai), sudarė 31% febeksostato 80 mg dozės grupėje ir 25% alopurinolio grupėje. Podagros paūmėjimo gydymo dažnumas pacientų, vartojusių febeksostato 80 mg ir 40 mg dozes, grupėse nesiskyrė.

Ilgalaikiai atvirieji tęstiniai tyrimai

EXCEL tyrimas (C02-021): šis tyrimas buvo 3 fazės trijų metų atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, alopurinoliu kontroliuojamas saugumo pratęsimo tyrimas su pacientais, užbaigusiais pagrindinius 3 fazės tyrimus (APEX arba FACT). Tyrime iš viso dalyvavo 1086 pacientai: febeksostatas 80 mg per parą (n=649), febeksostatas 120 mg per parą (n=292) ir alopurinolis 300/100 mg per parą (n=145). Apie 69% pacientų nereikėjo jokių keitimų pasiekiant galutinį stabilų gydymą. Iš tyrimo buvo išbraukiami pacientai, kurių sŠR tris kartus iš eilės buvo >6,0 mg/dl.

Šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume buvo palaikomas stebėjimo metu (tai yra 91-93% pacientų, kurių pradinis gydymas buvo atitinkamai 80 mg ir 120 mg febeksostato, sŠR buvo <6 mg/dl 36-tą gydymo mėnesį).

Trijų metų duomenys parodė, kad podagros priepuolių sumažėja praktiškai mažiau nei 4% pacientų, kuriems reikalingas priepuolio gydymas (t.y. daugiau nei 96% pacientų nereikėjo gydyti priepuolio) 16-24 ir 30-36 mėnesį. Baigiamojo apsilankymo metu 46% ir 38% pacientų, kurie baigiamojo stabilaus gydymo metu atitinkamai vartojo 80 mg arba 120 mg febeksostato per parą, buvo pilnai išnykę palpaujami tofusai, palyginti su jų pradine būkle.

FOCUS tyrimas (TMX-01-005) buvo 5 metų trukmės 2 fazės atvirasis, daugiacentris saugumo tyrimas su pacientais, kurie užbaigė febeksostato 4 savaitių dvigubai aklą vartojimą tyrime TMX-00-004.

Tyrime dalyvavo 116 pacientų, iš pradžių vartojusių 80 mg febeksostato per parą. 62% pacientų, siekiant palaikyti sŠR <6 mg/dl koncentraciją jokios dozės korekcijos nereikėjo, 38% pacientų dozė reikėjo koreguoti, kad būtų pasiekta galutinė stabili dozė.

Vartojant bet kurią febeksostato dozę pacientų, kurių kraujyje šlapimo rūgšties koncentracija buvo <6,0 mg/dl (357 μmol/l) galutinio apsilankymo metu, dalis buvo didesnė negu 80% (81-100%).

3 fazės klinikinių tyrimų metu buvo stebimi lengvi kepenų funkcijos tyrimų sutrikimai pacientams, gydytiems febeksostatu (5,0%). Šie rodikliai buvo panašūs į rodiklius, kurie buvo užfiksuoti alopurinoliui (4,2%) (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėtas TSH padidėjimas (>5,5 μIU/ml) ilgą laiką gydant pacientus febeksostatu (5,5%) ir gydant alopurinoliu (5,8%) ilgalaikių atvirų tęstinių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikiai poregistraciniai klinikiniai tyrimai

IV fazės CARES tyrimas buvo daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, ne mažesės naudos tyrimas, atliktas siekiant įvertinti febeksostato ir alopurinolio vartojimo išėitis pacientams, sergantiems podagra ir sunkia kardiovaskuline liga, įskaitant miokardo infarktą (MI), hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos, širdies vainikinių arba smegenų kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūras, insultą, hospitalizaciją dėl praeinančio smegenų išemijos priepuolio, periferinių kraujagyslių ligą arba cukrinį diabetą su smulkiųjų arba stambiųjų kraujagyslių pažeidimu.

Norint pasiekti, kad sŠR būtų mažesnis negu 6 mg/dl, febeksostato dozė buvo didinama nuo 40 mg iki 80 mg (atsižvelgiant į inkstų funkciją), o alopurinolio dozė buvo didinama po 100 mg nuo 300 mg iki 600 mg pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvas funkcijos sutrikimas, bei nuo 200 mg iki 400 mg pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo.

CARES pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo didžiojo nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio (*angl.: major adverse cardiovascular events (MACE)*), tai yra nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, mirties dėl kardiovaskulinės ligos arba nestabiliosios krūtinės anginos su neatidėliotina širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra, pasireiškimo. Vertinamosios baigtys (pirminė ir antrinė) buvo analizuojamos pagal numatytų gydyti pacientų populiacijos (*angl.: intention-to-treat, ITT*) analizę, įskaitant visus tiriamuosius, paskirstytus atsitiktinės atrankos būdu ir pavartojusius mažiausiai vieną dvigubai koduoto tyrimo vaistinio preparato dozę.

Iš viso 56,6 % pacientų anksčiau laiko nutraukė gydymą ir 45 % atvyko ne į visus tyrimo vizitus. Iš viso stebėta 6190 pacientų, jų stebėjimo mediana - 32 mėn., febeksostato grupės pacientų (n = 3098) ekspozicijos mediana buvo 728 dienos, alopurinolio grupės pacientų - 719 dienų (n = 3092).

Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis (MACE) febeksostato ir alopurinolio gydymo grupėse buvo panaši (atitinkamai 10,8% ir 10,4% pacientų; RS 1,03; abipusis pakartotinis 95% PI 0,89 - 1,21). Analizuojant MACE komponentus, mirties dėl kardiovaskulinės ligos atvejų dažnis febeksostato grupėje, palyginti su alopurinoliu, buvo reikšmingai didesnis (4,3%, palyginti su 3,2% pacientų; RS 1,34; 95% PI 1,03-1,73). Kitų MACE reiškinų dažnis febeksostato ir alopurinolio grupėse buvo panašus: nemirtino MI (3,6%, palyginti su 3,8% pacientų; RS 0,93; 95% PI 0,72-1,21), nemirtino insulto (2,3% palyginti su 2,3% pacientų, RS 1,01, 95% PI 0,73-1,41) ir neatidėliotina revaskuliarizacijos procedūra dėl nestabiliosios krūtinės anginos (1,6%, palyginti su 1,8% pacientų; RS 0,86; 95% PI 0,59-1,26). Bet kokios priežasties sukeltas mirtingumas taip pat buvo reikšmingai didesnis gydant febeksostatu palyginti su alopurinoliu (7,8%, palyginti su 6,4% pacientų; RS 1,22; 95% PI 1,01 - 1,47), kurį daugiausia nulėmė didesnis mirties atvejų skaičius dėl kardiovaskulinių ligų (žr. 4.4 skyrių).

Sprendimo hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, dėl nesusijusios su išemija širdies aritmijos, venų tromboembolijos reiškinų bei dėl praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio dažnis buvo panašus vartojant febeksostato ir alopurinolio.

FAST tyrimas buvo prospektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, koduotos vertinamosios baigties palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo palyginamas febeksostato ir alopurinolio vartojimo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai lėtine hiperurikemija sergantiems pacientams (sąlygomis, kai jau pasireiškia uratų nuosėdos), turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnių (pvz., 60 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas širdies-kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys). Tinkami pacientai prieš atsitiktinį imčių paskirstymą buvo gydomi alopurinoliu, prireikus dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, Europos priešreumatinės lygos (*angl. sutr.: EULAR*) rekomendacijas ir patvirtintą dozavimą. Įvadinės alopurinolio fazės pabaigoje pacientai, kurių sŠR koncentracija buvo <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) arba kurie vartojo didžiausią toleruojamą arba didžiausią leistiną alopurinolio dozę, santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes gydytis febeksostatu arba alopurinoliu. FAST tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki bet kokio pirmojo reiškinio, įtraukto į APTC (*angl.: Anti-Platelet Trialists Collaboration*) sudėtinę vertinamąją baigtį, pasireiškimo, kuris apėmė: 1) hospitalizaciją dėl nemirtino miokardo infarkto/teigiamą ūminio koronarinio sindromo (ŪKS, *angl. sutr.: ACS*) biomarkerį; 2) nemirtiną insultą; 3) mirtį dėl širdies-kraujagyslių reiškinio. Pirminė analizė buvo pagrįsta duomenimis, gautais gydymo metu (GM).

Atsitiktinai buvo suskirstyti iš viso 6128 pacientai: 3063 gydymui febeksostatu, 3065 gydymui alopurinoliu.

Pirmine analize gydymo metu nustatyta, kad febeksostato poveikis buvo ne mažesnis už alopurinolio pagal pirminės vertinamosios baigties dažnį, pasireiškusių 172 vartojusiems febeksostatą pacientams (1,72/100 paciento metų), palyginti su 241 vartojusiu alopurinolį pacientu (2,05/100 paciento metų), koreguotas RS 0,85 (95 % PI: 0,70, 1,03), p<0,001). Atlikus pirminės vertinamosios baigties analizę gydymo metu, pacientų, kurie anamnezėje nurodo persirgtą miokardo infarktą, insultą arba ŪKS, pogrupyje reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta: febeksostato grupėje buvo 65

(9,5 %), alopurinolio grupėje 83 (11,8 %) reiškinius patyrę pacientai; koreguotas RS 1,02 (95 % PI: 0,74-1,42); p=0,202.

Gydymas febeksostatu nebuvo susijęs su padidėjusiu mirčių dėl kardiovaskulinių reiškinių ar mirčių dėl bet kokios priežasties dažnumu nei visose grupėse apskritai, nei pacientų, kurie anksčiau persirgo miokardo infarktu, insultu ar ŪKS, pogrupyje. Apskritai febeksostato grupėje buvo mažiau mirčių (62 mirtys dėl kardiovaskulinių reiškinių ir 108 mirtys dėl visų priežasčių) nei alopurinolio grupėje (82 mirtys nuo kardiovaskulinių reiškinių ir 174 mirtys dėl visų priežasčių).

Gydant febeksostatu, šlapimo rūgšties kiekis sumažėjo labiau, nei gydant alopurinoliu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikiems asmenims febeksostato maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas, kurį koordinacinių sistemoje riboja koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) didėjo proporcingai dozei po vienos ir kartotinių 10 mg – 120 mg dozių suvartojimo. Vartojant 120 mg – 300 mg febeksostato dozes, AUC didėjo greičiau, nei proporcingai dozei. Vartojant 10 mg – 240 mg dozes kas 24 valandas vaisto kaupimosi nepastebėta. Febeksostato tariamasis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka apytiksliai 5–8 val.

Gyventojų grupių farmakokinetinės/farmakodinaminės analizės atliktos su 211 pacientų, sergančių hiperurikemija ir podagra, kurie buvo gydomi febeksostatu 40–240 mg per parą. Iš esmės, šių analizių pateikti febeksostato farmakokinetiniai parametrai atitinka su sveikais asmenimis gautus rezultatus. Tai rodo, kad sveikiems asmenims nustatytus farmakokinetinius/farmakodinaminis vertinimus galima taikyti ir podagra sergantiems ligoniams.

Absorbcija

Febeksostatas absorbuojamas greitai (t_{max} yra 1,0–1,5 val) ir gerai (ne mažiau 84%). Po vienos ar kartotinių per burną vieną kart per parą vartojamų 80 mg ir 120 mg dozių, C_{max} yra atitinkamai maždaug 2,8–3,2 µg/ml ir 5,0–5,3 µg/ml. Febeksostato, vartojamo tabletėmis, absoliutaus biologinio prieinamumo tyrimų neatlikta.

Po kartotinių vieną kart per parą per burną vartojamų 80 mg dozių C_{max} sumažėjo 49%, o AUC – 18%; po vienos 120 mg dozės, vartojamos su riebiu maistu šie parametrai atitinkamai sumažėjęs 38% ir 16%. Kliniškai reikšmingo procentinio šlapimo rūgšties koncentracijos serume pokyčio tyrimų metu nenustatyta (vartojant 80 mg kartotinę dozę). Tad febeksostatą galima vartoti neatsižvelgiant į valgi.

Pasiskirstymas

Febeksostato tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) yra 29 – 75 l po 10–300 mg dozių suvartojimo per burną. Maždaug 99,2% febeksostato rišasi su plazmos baltymais (daugiausia su albuminu); šis kiekis nekinta, nepriklausomai nuo koncentracijos, kuri pasiekama vartojant 80 mg ir 120 mg dozes. Apie 82% – 91% aktyviųjų metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Febeksostatas daugiausia metabolizuojamas konjugacijos būdu per uridino difosfato gliukuroniltransferazės (UDGT) fermentų sistemą ir oksidacijos būdu per citochromo P450 (CYP) sistemą. Identifikuoti penki farmakologiškai aktyvūs hidroksiliniai metabolitai, kurių trys randami žmonių plazmoje. *In vitro* tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad šiuos oksidacinius metabolitus daugiausia formuoja CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 arba CYP2C9, o febeksostato gliukoronidą daugiausia formuoja UGT 1A1, 1A8 ir 1A9.

Eliminacija

Febuksostatas šalinamas per kepenis ir per inkstus. Per burną suvartojus 80 mg ¹⁴C pažymėtą febuksostato dozę, maždaug 49% suvartotos dozės rasta šlapime nepakitusio febuksostato pavidalu (3%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (30%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (13%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (3%). Be išsiskyrimo su šlapimu, maždaug 45% suvartotos dozės rasta išmatose nepakitusio febuksostato pavidalu (12%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (1%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (25%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (7%).

Inkstų pažeidimas

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų pažeidimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato C_{max} nepakito ir atitiko koncentraciją, nustatytą inkstų ligomis nesergantiems asmenims. Bendrasis febuksostato AUC vidurkis, kuris pacientų, nesergančių inkstų ligomis grupėje yra 7,5 □g h/ml, sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų grupėje padidėjo 1,8 kartus iki 13,2 □g val/ml. Aktyviųjų metabolitų C_{max} padidėjo 2 kartus, o AUC – 4 kartus. Tačiau pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasė pagal Child-Pugh) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh) kepenų veiklos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato ir jo metabolitų C_{max} ir AUC reikšmingai nepakito, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų veiklos sutrikimus (C klasė pagal Child Pugh) tyrimų neatlikta.

Amžius

Senyviems pacientams, per burną vartojusiems kartotines febuksostato dozes, reikšmingų febuksostato arba jo metabolitų AUC pokyčių, palyginti su jaunesniais sveikais asmenimis, nenustatyta.

Lytis

Motery, per burną vartojusių kartotines febuksostato dozes C_{max} buvo 24%, o AUC 12% didesnės, nei vyrų. Tačiau atmetus kūno masės įtaką, abiejų lyčių C_{max} ir AUC buvo panašios. Dėl lyties dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis dažniausiai pastebėtas tik tada, kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui.

Su žiurkėmis atliktų modeliavimo ir imitacijos tyrimų duomenys rodo, kad duodant febuksostato su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų klinikinė dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau palyginti su ankstesne doze norint išvengti galimų kraujo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

Žiurkių patinams statistiškai reikšmingai padaugėjo šlapimo pūslės navikų (pereinamųjų ląstelių papilomų ir karcinomų) tik esant ksantino akmenų ir vaistą skiriant didelėmis dozėmis, maždaug 11 kartų didesnėmis už ekspoziciją žmogui. Kitų tipų navikų atsiradimo dažnio reikšmingo padidėjimo pelių ir žiurkių patinams ir patelėms nepastebėta. Nuspręsta, kad šie rezultatai susiję su rūšims būdingu purino metabolizmu bei šlapimo sudėtimi ir klinikiniam vartojimui reikšmės neturi.

Standartinių genotoksinio poveikio testų duomenys biologiškai reikšmingo genotoksinio febuksostato poveikio neparodė.

Nustatyta, kad per burną vartojamos iki 48 mg/kg per parą febeksostato dozės žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ir dauginimosi funkcijai įtakos neturi.

Neįrodyta, kad febeksostatas kenkia vaisingumui, turi teratogeninį poveikį ar kenkia vaisiui. Didelės (maždaug 4,3 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui) dozės turėjo toksinį poveikį vaikingoms žiurkių patelėms, dėl kurio sumažėjo jauniklių išgyvenamumo indeksas ir sulėtėjo jų vystymasis.

Teratologiniai tyrimai su vaikingomis žiurkių patelėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 4,3 kartus didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, ir su vaikingomis triušėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 13 kartų didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, teratogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Krospovidonas
Talkas

Tabletės dangalas

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171),
Etilceliuliozė
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Triacetinas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai
Buteliukai: po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

(PVC/oPA/Al)/Al (su integruotu sausikliu) 14, 28, 84 tablečių lizdinės plokštelės, kalendorinės 28, 84 tablečių lizdinės plokštelės ir perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 28 x 1 tabletes.

(oPA/Al/PVC)/Al 14, 28, 42, 84 tablečių lizdinės plokštelės, kalendorinės 28, 84 tablečių lizdinės plokštelės ir perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 28 x 1 tabletes ir sudėtinė 84 (2 x 42) tablečių pakuotė.

DTPE buteliukas su polipropileno (PP) užsukamuoju dangteliu su sausikliu, kuriame yra 28 arba 84 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/022
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. birželio 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 120 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxostato (*febuxostatium*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekvienoje tabletėje yra 354,0 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Geltona kapsulės formos iš abiejų pusių išgaubta tabletė (maždaug 18 × 8 mm), kurios vienoje pusėje įspausta „M“, o kitoje pusėje – „FX4“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Febuxostat Viatris skirtas lėtinės hiperurikemijos būklių, kurių metu jau yra uratų nuosėdų (įskaitant buvusius ar esančius podagrinius mazgelius ir (ar) podagrinių artritą), gydymui.

Febuxostat Viatris skirtas suaugusiųjų hiperurikemijos, atsirandančios dėl kraujo sistemos piktybinių ligų gydymo chemoterapija, profilaktikai ir gydymui esant vidutinei ar didelei naviko lizės sindromo (NLS) rizikai.

Febuxostat Viatris skirtas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Podagra

Rekomenduojama per burną vartojamo Febuxostat Viatris dozė yra 80 mg, vartojama kartą per parą nepriklausomai nuo valgio. Jeigu po 2–4 gydymo savaitių šlapimo rūgšties serume yra > 6 mg/dl (357 μmol/l), galima skirti 120 mg Febuxostat Viatris per parą.

Febuxostat Viatris veikia pakankamai greitai; šlapimo rūgšties kiekio serume tyrimą galima pakartoti po 2 savaitių. Gydymo tikslas yra sumažinti ir palaikyti šlapimo rūgšties kiekį serume mažesnį kaip 6 mg/dl (357 μmol/l).

Ne mažiau kaip 6 mėnesius patartina atlikti podagros paūmėjimo profilaktiką (žr. 4.4 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Rekomenduojama geriamoji Febuxostat Viatris dozė yra 120 mg kartą per parą, neatsižvelgiant į valgyimą.

Febuxostat Viatris vartojimą reikia pradėti 2 dienas prieš pradėdant gydymą citotoksinais vaistais ir tęsti bent 7 dienas; tačiau, vertinant pagal klinikinę būklę, chemoterapijos trukmę, gydymas gali būti pratęstas iki 9 dienų.

Senyviems žmonėms

Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų pažeidimas

Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų veiklos sutrikimu (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min), nėra pakankamai įvertintas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų veiklos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Febuksostato veiksmingumo ir saugumo tyrimų pacientams, sergantiems sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C pagal Child Pugh klasifikaciją), neatlikta.

Podagra. Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos sutrikimu, rekomenduojama vaisto dozė yra 80 mg. Apie pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu, gydymą duomenys yra riboti.

Naviko lizės sindromas. III fazės pagrindiniame klinikiniam tyrimo (FLORENCE) į tyrimą neįtraukti tik pacientai su sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu. Įtrauktiems į tyrimą pacientams dozė, atsižvelgiant į kepenų funkciją, nebuvo koreguojama.

Vaikų populiacija

Febuksostato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Febuxostat Viatris galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (taip pat žr. 4.8 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Lėtinės hiperurikemijos gydymas

Pacientus, kurie jau sirgo sunkiomis širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., miokardo infarktu, insultu arba nestabilia krūtinės angina), vaistinio preparato kūrimo laikotarpiu ir poregistracinio tyrimo (CARES) metu, gydant febuksostatu, palyginti su alopurinoliu, pastebėta daugiau mirtinų kardiovaskulinės sistemos reiškinių.

Tačiau vėlesnio poregistracinio tyrimo (FAST) metu, vertinant tiek mirtinų, tiek ir nemirtinų kardiovaskulinių reiškinių dažnį, febuksostatas nebuvo prastesnis už alopurinolį.

Šios grupės pacientus reikia gydyti laikantis didesnio atsargumo, jų būklę reikia reguliariai stebėti. Daugiau informacijos apie febeksostato saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai žr. 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Hiperurikemijos profilaktika ir gydymas, esant NLS (Naviko lizės sindromo) rizikai

Pacientams, kuriems taikoma chemoterapija dėl piktybinių kraujodaros navikų, ir kuriems naviko lizės sindromo rizika vertinama kaip vidutinė ar didelė, gydymas febeksostatu skiriamas stebint širdies veiklą, atitinkamai pagal klinikinę būklę.

Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

Vaistiniam preparatui patekus į rinką retai pasitaikė sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant gyvybei pavojingus Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką. Dažniausiai šių reakcijų pasitaikė pirmaisiais gydymo febeksostatu mėnesiais. Kai kuriems iš šių pacientų pasireiškė inkstų veiklos sutrikimai ir (arba) jiems anksčiau buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas alopurinoliui. Kai kuriais atvejais sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant reakciją į vaistą su eozinofiliją ir sisteminius (bendrąsiais) simptomais (DRESS), kurios buvo susijusios su karščiavimu, hematologiniais, inkstų arba kepenų veiklos pakitimais.

Pacientus reikia įspėti apie tokių reakcijų požymius ir simptomus, juos reikia atidžiai stebėti dėl alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pastebėjus sunkių alerginių arba padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, požymių, febeksostato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, nes laiku nutraukus gydymą prognozė yra geresnė. Jeigu pacientui pasireiškė alerginė arba padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, tokiems pacientams atnaujinti gydymą febeksostatu draudžiama.

Ūmūs podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Negalima pradėti gydymo febeksostatu, kol visiškai nenurimo podagros priepuolis. Podagros priepuoliai gali išsivystyti gydymo pradžioje dėl pakitusio šlapimo rūgšties kiekio serume, nes tirpinami uratai, susikaupę audiniuose (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Gydymo febeksostatu pradžioje patartina atlikti ne trumpesnę kaip 6 mėnesių paūmėjimų profilaktiką nesteroidiniu vaistu nuo uždegimo (NSVNU) arba kolchicinu (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydymo febeksostatu metu išsivysto podagros priepuolis, gydymo nutraukti nereikia. Podagros priepuolį reikia gydyti konkrečiam pacientui tinkamomis priemonėmis. Nuolatinis febeksostato vartojimas mažina podagros priepuolių dažnį ir intensyvumą.

Ksantino nusėdimas

Pacientams, kuriems uratų susidarymo greitis žymiai padidėjęs (pvz., dėl piktybinės ligos ar jos gydymo, sergant *Lesch-Nyhan* sindromu), retais atvejais ksantino kiekis šlapime gali padidėti tiek, kad šlapimo takuose gali susidaryti jo nuosėdų. Pagrindiniame klinikiniam febeksostato tyrime pacientams su naviko lizės sindromu minėto reiškinio nestebėta. Kadangi pacientų, sergančių *Lesch-Nyhan* sindromu, gydymo patirties febeksostatu nėra, jų gydyti šiuo vaistu nerekomenduojama.

Merķaptopurinas/azatioprinas

Febeksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merķaptopuriną/azatiopriną, nes febeksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merķaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį.

Kai toks derinys neišvengiamas, merķaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Pacientus reikia atidžiai stebėti ir merkaptopurino/azatioprino dozę palengva pritaikyti vertinant terapinį atsaką ir galimo toksinio poveikio pradžią.

Organų transplantacijos recipientai

Kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties organų transplantacijos recipientams nėra, febeksostato vartoti šiems pacientams nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Teofilinas

Kartu skiriant 80 mg febeksostato ir 400 mg vienkartinę dozę teofilino sveikiems asmenims, kokia nors farmakokinetinė sąveika nenustatyta (žr. 4.5 skyrių). 80 mg febeksostato galima skirti teofilinu gydomiems pacientams be teofilino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo pavojaus.

Duomenų 120 mg febeksostato dozei nėra.

Kepenų sutrikimai

Jungtinio trečiosios fazės klinikinio tyrimo metu febeksostatą vartojusiems pacientams nustatyta nedidelių kepenų funkcijos tyrimų pakitimų (5,0%). Prieš pradėdant gydymą febeksostatu, rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimą ir, atsižvelgiant į kliniškes aplinkybes, periodiškai jį kartoti vėliau (žr. 5.1 skyrių).

Skyd liaukės sutrikimai

Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu nustatytas SSH kiekio padidėjimas ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) pacientams, ilgą laiką vartojusiems febeksostato (5,5%). Pacientams, kurių skyd liaukės veikla sutrikusi, febeksostatą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Febuxostat Viatris tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato vartoti negalima pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Febuxostat Viatris tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Merkaptopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febeksostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febeksostatas gali didinti minėtų vaistų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų mielotoksiškumą.

Vartojant kartu febeksostato, merkaptopurino/azatioprino dozę turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Siūlomo dozės koregavimo, kuris buvo pagrįstas ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos duomenų analize, adekvatumas buvo patvirtintas klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais, vartojusiais vien azotiaprino 100 mg dozę ir sumažintą azotiaprino (25 mg) dozę ją derinant su febeksostatu (40 mg arba 120 mg), rezultatais.

Febuksostato sąveikos su kita citotoksine chemoterapija tyrimų neatlikta.

Febuksostato 120 mg per parą, naviko lizės sindromo pagrindinio tyrimo metu, buvo skiriama įvairių chemoterapinių vaistų, įskaitant gydymą monokloniniais antikūnais, režimu. Tačiau vaisto-vaisto sąveika ir vaisto-ligos sąveika nebuvo tirta. Todėl negalima atmesti galimos sąveikos su bet kokiais vartojamais citotoksiniais vaistiniais preparatais.

Roziglitazonas/CYP2C8 substratai

Tyrimuose *in vitro* nustatyta, kad febuksostatas yra silpnas CYP2C8 inhibitorius. Tiriant sveikus savanorius, kuriems buvo skiriama 120 mg febuksostato kartą per parą ir 4 mg vienkartinė roziglitazono dozė, poveikio roziglitazono ir jo metabolito N-desmetilroziglitazono farmakokinetikai nenustatyta, kas rodo, kad roziglitazonas *in vivo* neslopina fermento CYP2C8 aktyvumo. Vadinasi, vartojant febuksostatą su roziglitazonu ar kitais CYP2C8 metabolizuojamais vaistiniais preparatais, jų dozių korekcija nebūtina.

Teofilinas

Buvo atliktas tyrimas su sveikais žmonėmis, kurio tikslas nustatyti, ar dėl KO slopinimo gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje (kadangi tokia sąveika buvo nustatyta su kitais KO inhibitoriais). Tyrimo rezultatai parodė, kad skiriant 80 mg febuksostato kartą per parą ir 400 mg teofilino vienkartinę dozę, kokio nors poveikio teofilino farmakokinetikai ar saugumui nėra. Todėl kartu skiriant 80 mg febuksostato ir teofilino specialių atsargumo priemonių imtis nebūtina. 120 mg febuksostato dozei duomenų nėra.

Naproksenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

Febuksostato metabolizmas priklauso nuo uridino gliukuronoziltransferazės (UGT) fermentų. Todėl vaistiniai preparatai, slopinantys konjugaciją su gliukurono rūgštimi (pvz., NSVNU ir probenecidas), teoriškai gali turėti poveikį febuksostato šalinimui. Sveikiems asmenims, kartu vartojusiems febuksostato ir naprokseno 250 mg du kartus per parą, padidėjo febuksostato ekspozicija (C_{max} 28%, AUC 41%, o $t_{1/2}$ 26%). Klinikinių tyrimų metu naprokseno arba kitų NSVNU/Cox-2 inhibitorių vartojimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Febuksostatą galima vartoti kartu su naproksenu; febuksostato arba naprokseno dozių koreguoti nereikia.

Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

Stiprūs UGT fermentų induktoriai gali paskatinti febuksostato metabolizmą ir susilpninti jo veiksmingumą. Todėl 1-2 savaites nuo gydymo stipriu konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriumi pradžios rekomenduojama patikrinti šlapimo rūgšties kiekį serume. Ir atvirkščiai, nutraukus gydymą induktoriumi, gali padidėti febuksostato kiekis plazmoje.

Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

Febuksostatą galima vartoti kartu su kolchicinu arba indometacinu; febuksostato arba kartu vartojamos veikliosios medžiagos dozių koreguoti nereikia.

Nereikia koreguoti febuksostato dozės, kai jis vartojamas kartu su hidrochlorotiazidu.

Varfarino, vartojamo kartu su febuksostatu, dozės koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims febuksostato (80 mg arba 120 mg vieną kartą per parą) vartojant kartu su varfarinu, įtakos varfarino farmakokinetikai nenustatyta. Vartojant kartu su febuksostatu tarptautinis sunormintas santykis (*angl. INR*) ir VII faktoriaus aktyvumas nepasikeitė.

Dezipraminas/CYP2D6 substratai

In vitro tyrimais nustatyta, kad febuksostatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Tyrimo su sveikais pacientais metu, nuo 120 mg febuksostato dozės per parą vidutiniškai 22% padidėjo CYP2D6 substrato dezipramino AUC; tai rodo, kad febuksostatas turi silpną slopinamąjį poveikį CYP2D6 fermentui *in vivo*. Tad mažai tikėtina, kad vartojant febuksostatą su kitais CYP2D6 substratais reiktų koreguoti šių medžiagų dozes.

Antacidiniai vaistai

Nustatyta, kad kartu geriant antacidinių vaistų, kurių sudėtyje yra magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido, sulėtėja febuksostato absorbcija (maždaug 1 valanda) ir 32% sumažėja C_{max} , tačiau žymių AUC pokyčių nepastebėta. Todėl febuksostatą galima vartoti kartu su antacidiniais vaistais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Labai ribotais duomenimis apie preparato vartojimą nėštumo metu, nepageidaujamo febuksostato poveikio nėštumui arba vaisiaus/naują gimio sveikatai nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Febuksostato nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar febuksostato išsiskiria į moters pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šios veikliosios medžiagos į patelių pieną išsiskiria ir ji turi neigiamą poveikį jauniklių vystymuisi. Pavojaus žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Febuksostato negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad duodant 48 mg/kg kūno svorio per parą su vaisto doze susijusio nepageidaujamo poveikio vaisingumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių). Febuksostato poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant febuksostato pasireiškė mieguistumas, svaigulys, parestezija ir neryškus matymas. Prieš vairuodami, valdydami mechanizmus arba dalyvaudami pavojingoje veikloje pacientai turi būti visiškai įsitikinę, kad febuksostatas neturi neigiamo poveikio jų gebėjimams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną febuksostato 10 mg - 300 mg dozę), poregistracinių saugumo tyrimų metu (FAST tyrimas: 3001 asmuo gydytas mažiausiai viena nuo 80 mg iki 120 mg doze) bei po vaistinio preparato patekimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, svaigulys, dusulys, išbėrimas, niežulys, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas, edema ir nuovargis. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato patekimo į rinką sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į febuksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais, ir staigios kardialinės mirties atvejai pasitaikė retai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant febuksostatą, pagal pasireiškimo dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir retas (nuo $\square 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$).

Nepageidaujamų reakcijų dažnumas nustatytas, remiantis tyrimais po vaistinio preparato patekimo į rinką podagra sergantiems pacientams.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, praneštos jungtinių 3 fazės ilgalaikių testinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką podagra sergantiems pacientams.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitozė*, anemija [#]
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
Endokrininiai sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Padidėjęs tireotropinio hormono kiekis kraujyje, hipotirozė [#]
Akių sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Neryškus matymas <u>Retas</u> Tinklainės arterijos okliuzija [#]
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Dažnas***</u> Podagros paūmėjimas <u>Nedažnas</u> Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas <u>Retas</u> Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sumažėjęs libido, insomnija <u>Retas</u> Nervingumas, depresinė nuotaika [#] , sutrikęs miegas [#]
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Dažnas</u> Galvos skausmas, svaigulys <u>Nedažnas</u> Parestezija, hemiparezė, somnolencija, letargija [#] , pakitęs skonio pojūtis, hipestezija, uoslės jautrumo sumažėjimas <u>Retas</u> Sutrikęs skonio jutimas [#] , deginimo pojūtis [#]
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Ūžimas ausyse <u>Retas</u> Vertigo [#]
Širdies sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai, kairiosios Hiso pluošto kojų blokada (žr. naviko lizės sindromas skyrių), sinusinė tachikardija (žr. naviko lizės sindromas skyrių), aritmija [#] <u>Retas</u> Staigi kardialinė mirtis *
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas, kraujavimas (žr. naviko lizės sindromas skyrių) <u>Retas</u> Kraujotakos kolapsas [#]

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Dusulys <u>Nedažnas</u> Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija [#] , kosulys, rinorėja [#] <u>Retas</u> Pneumonija [#]
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Dažnas</u> Viduriavimas**, pykinimas <u>Nedažnas</u> Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas [#] , pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refluksas, vėmimas, burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne, burnos išopėjimas, lūpų patinimas [#] , pankreatitas <u>Retas</u> Skrandžio ir žarnų perforacija [#] , stomatitas [#]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<u>Dažnas</u> Kepenų funkcijos sutrikimas** <u>Nedažnas</u> Tulžies pūslės akmenligė <u>Retas</u> Hepatitis, gelta*, kepenų pažeidimas*, cholecistitas [#]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Bėrimas (įskaitant žemiau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. žemiau), niežulys <u>Nedažnas</u> Dermatitas, dilgėlinė, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, padidėjęs prakaitavimas, nuplikimas, egzema [#] , eritema, prakaitavimas naktį [#] , žvynelinė [#] , niežintis išbėrimas [#] <u>Retas</u> Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono sindromas*, angioneurozinė edema*, reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais (bendrąsiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas [#] <u>Nedažnas</u> Artritas, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, burzitas, skausmingas patinimas [#] , nugaros skausmas [#] , raumenų ir skeleto sąstingis [#] , sąnarių sąstingis <u>Retas</u> Rabdomiolizė*, rotatorių manžetės sindromas [#] , reumatinė polimialgija [#]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija, skubus potraukis šlapintis, šlapimo takų infekcija [#] <u>Retas</u> Tubulointersticinis nefritas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sutrikusi erekcija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažnas</u> Edema, nuovargis <u>Nedažnas</u> Krūtinės skausmas, nemalonus pojūtis krūtinėje, skausmas [#] , negalavimas [#] <u>Retas</u> Troškinimas, karščio pojūtis [#]
Tyrimai	<u>Nedažnas</u> Padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs TNS [#] <u>Retas</u> Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	<u>Nedažnas</u> Sumušimas [#]

* Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką.

** Skubaus gydymo reikalaujantis neinfekcinės kilmės viduriavimas ir kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai jungtinių 3 fazės tyrimų metu dažniau pasireiškė pacientams, kartu vartojusiems kolchicino

*** Žr. 5.1 skyrių apie podagros priepuolių dažnį atskirų 3 fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu.

[#] Nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinių saugumo tyrimų metu

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką febeksostato sukeltos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę anafilaksinę reakciją arba šoką, pasitaikė retai. Stivenso-Džonsono sindromui ir toksinei epidermio nekrolizei būdingas progresuojantis pūslelinis odos išbėrimas arba gleivinės pažeidimas ir akių sudirginimas. Febeksostato sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti šiais simptomais: infiltraciniu makulopapuliniu odos išbėrimu, išplitusiu arba eksfoliaciniu išbėrimu, taip pat odos pažeidimais, veido edema, karščiavimu, kraujo pokyčiais (trombocitopenija) ir eozinofilija, vieno ar kelių organų pažeidimais (kepenų arba inkstų, įskaitant tubulointerstininį nefritą) (žr. 4.4 skyrių).

Dažnai pasitaikė podagros paūmėjimas, pasireiškęs greitai po gydymo pradžios pirmaisiais gydymo mėnesiais. Vėliau podagros priepuolių dažnis mažėja. Rekomenduojama taikyti podagros priepuolių profilaktiką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Naviko lizės sindromas

Saugumo savybių santrauka

Randomizuotame dvigubai aklame, 3 fazės pagrindiniame tyrime FLORENCE (FLO-01), kuriame febeksostatas buvo lyginamas su alopurinoliu (tyrime dalyvavo 346 pacientai, kuriems buvo taikyta chemoterapija dėl kraujo piktybinių susirgimų, turintiems vidutinę ar didelę NLS riziką), šalutiniai reiškiniai nustatyti tiksliai 22 (6,4%) pacientams, po 11 (6,4%) kiekvienoje gydymo grupėje. Daugelis nepageidaujamų reiškinų buvo lengvi ar vidutinio sunkumo.

Apskritai, FLORENCE tyrimas nenustatė jokių ypatingų nepageidaujamų reakcijų, lyginant su ankstesne podagros gydymo febeksostatu patirtimi, išskyrus tris nepageidaujamas reakcijas (išvardytas aukščiau pateiktoje 1 lentelėje).

Širdies sutrikimai:

Nedažni: kairiosios Hiso pluošto kojų blokada, sinusinė tachikardija.

Kraujagyslių sutrikimai:

Nedažni: kraujavimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Pacientams, pavartojusiems per daug vaisto, taikomas simptominis ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai podagrai gydyti, šlapimo rūgšties sintezę slopinantys preparatai, ATC kodas – M04AA03.

Veikimo mechanizmas

Šlapimo rūgštis yra purino metabolizmo žmogaus organizme galutinis produktas; jis susidaro šia seka: hipoksantinas → ksantinas → šlapimo rūgštis. Abi sekos reakcijas katalizuoja ksantino oksidazė (KO). Febeksostatas yra 2-ariltiazolio darinys, kurio gydomasis poveikis mažinant šlapimo rūgšties kiekį serume pasireiškia dėl selektyvaus KO slopinimo. Febeksostatas yra stiprus nepurininis selektyvusis KO inhibitorius (NP SKOI), kurio slopinamoji Ki vertė in vitro yra mažesnė už vieną nanomolį. Nustatyta, kad febeksostatas stipriai slopina abi KO formas: oksiduotą ir redukuotą. Terapinės febeksostato koncentracijos neslopina kitų purino arba pirimidino metabolizme dalyvaujančių fermentų: guanino deaminazės, hipoksantinguanino fosforiboziltransferazės, orotato fosforiboziltransferazės, orotidino monofosfato dekarboksilazės arba purino nukleozido fosforilazės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Podagra

Febeksostato veiksmingumas nustatytas trijų 3 fazės pagrindinių tyrimų (du pagrindiniai APEX ir FACT tyrimai, papildomas CONFIRMS tyrimas aprašyti žemiau) metu, kuriuose dalyvavo 4101 pacientas, sergantis hiperurikemija ir podagra. Abiejų pagrindinių 3 fazės tyrimų metu nustatyta, kad febeksostatas geriau sumažina ir palaiko šlapimo rūgšties kiekį serume, lyginant su alopurinoliu. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis APEX ir FACT tyrimuose buvo pacientų santykis, kuriems ne mažiau kaip per 3 kasmėnesinius vizitus šlapimo rūgšties kiekis serume buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l). Papildomo 3 fazės CONFIRMS tyrimo, kurio rezultatai gauti po febeksostato registracijos buvo pirmą kartą paskelbti, pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija paskutinio vizito metu buvo <6,0 mg/dl. Šiuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems persodinti organai (žr 4.2 skyrių).

APEX tyrimas: alopurinolio ir placebo kontroliuojamas febeksostato veiksmingumo tyrimas (angl. Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 28 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyti vienas tūkstantis septyniasdešimt du pacientai (1072): placebo grupę (n=134), febeksostato 80 mg per parą grupę (n=267), febeksostato 120 mg per parą grupę (n=269), febeksostato 240 mg per parą (n=134) arba alopurinolio grupę (300 mg per parą, (n=258) buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo \leq 1,5 mg/dl, o 100 mg per parą [n=10] buvo skiriama pacientams, kurių pradinis kreatinino kiekis serume buvo > 1,5 mg/dl, bet \leq 2,0 mg/dl). Kaip saugumo įvertinimo dozė buvo naudojama dviejų šimtų keturiasdešimties mg febeksostato dozė (dukart didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę).

APEX tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem febeksostato 80 mg per parą ir febeksostato 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) dozėmis, sumažinant šlapimo rūgšties serume (sŠR) kiekį žemiau 6 mg/dl (357 μ mol/l) ribos (žr. 2 lentelę ir 1 pav.).

FACT tyrimas: alopurinolio kontroliuojamas febeksostato tyrimas (angl. *Febuxostat Allopurinol Controlled Trial*, FACT) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, 52 savaites trukęs tyrimas. Atsitiktinių imčių metodu į grupes buvo suskirstyta septyni šimtai šešiasdešimt pacientų (760): febeksostato 80 mg per parą grupę (n=256), febeksostato 120 mg per parą grupę (n=251) arba alopurinolio 300 mg per parą grupę (n=253).

FACT tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas gydymo abiem febeksostato 80 mg per parą ir febeksostato 120 mg per parą dozėmis pranašumas palyginus su tradiciniu gydymu alopurinolio 300 mg doze, sumažinant sŠR kiekį žemiau 6 mg/dl (357 μ mol/l) ribos.

2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

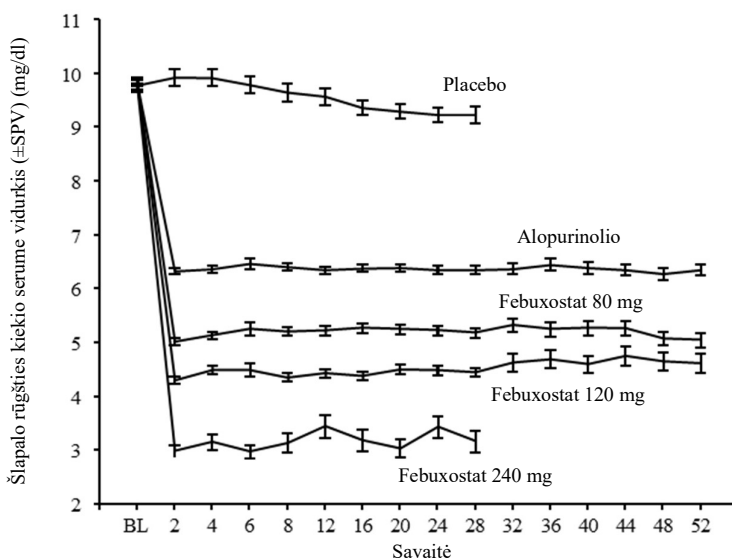
2 lentelė

Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) per paskutinius tris kasmėnesinius vizitus

Tyrimas	Febeksostatas 80 mg per parą	Febeksostatas 120 mg per parą	Alopurinolis 300 / 100 mg per parą ¹
APEX (28 sav.)	48%* (n=262)	65%*.* (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 sav.)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Susumuoti rezultatai	51%* (n=517)	63%*.* (n=519)	22% (n=519)
¹ pacientų, vartojusių 100 mg per parą dozę (n=10, tai pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume > 1,5, bet \leq 2,0 mg/dl) ir 300 mg per parą dozę (n=509) rezultatai buvo analizuojami bendrai. * p < 0,001 palyginti su alopurinoliu, # p < 0,001 palyginti su 80 mg			

Febeksostatas mažino šlapimo rūgšties kiekį serume greitai ir nuolat. Šlapimo rūgšties kiekio serume sumažėjimas < 6,0 mg/dl (357 μ mol/l) nustatytas per 2 savaitės vizitą ir išsilaiškė viso tyrimo metu. Pagrindžiamųjų 3 fazės tyrimų metu nustatyti šlapimo rūgšties serume vidurkio pokyčiai per ilgą laiką pavaizduoti 1 pav.

1 pav. Apibendrinti jungtinių pagrindinių 3 fazės tyrimų vidutinio šlapimo rūgšties kiekio serume rezultatai



TP = tyrimo pradžia, SVP = standartinė vidurkio paklaida

Pastaba: 509 pacientai vartojo 300 mg alopurinolio per parą; 10 pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo $> 1,5$, bet $\leq 2,0$ mg/dl, vartojo 100 mg per parą dozę. (10 pacientų iš 268 APEX tyrimo pacientų).

Febuksostato saugumui įvertinti buvo naudojama 240 mg dozė, kuri yra dvigubai didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę.

CONFIRMS tyrimas buvo 3 fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamas 26 savaičių trukmės tyrimas siekiant nustatyti febeksostato 40 mg ir 80 mg dozių saugumą ir veiksmingumą palyginti su 300 mg arba 200 mg alopurinolio doze sergantiems podagra ir hiperurikemija. Tirti 2692 pacientai: febeksostatas 40 mg per parą ($n=757$), febeksostatas 80 mg per parą ($n=756$) arba alopurinolis 300/200 mg per parą ($n=756$). Mažiausiai 65% pacientų buvo nustatytas lengvas arba vidutinis inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-89 ml/min.). Podagros priepuolio profilaktika buvo privaloma 26 savaites.

Pacientai, kurių kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija galutinio vizito metu buvo $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$), sudarė 45% febeksostato 40 mg grupėje, 67% - febeksostato 80 mg grupėje, 42% alopurinolio 300/200 mg grupėje.

Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, pagrindinė vertinamoji baigtis

APEX tyrimo metu buvo vertinamas vaisto veiksmingumas 40 pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi (t. y. kai pradinis kreatinino klirensas $< 1,5$ mg/dl, bet $\leq 2,0$ mg/dl). Inkstų veiklos sutrikimu sergantiems pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu pateko į alopurinolio grupę, buvo skiriama 100 mg vaisto dozė per parą. Febuksostato grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis konstatuota 44% (80 mg per parą), 45% (120 mg per parą) ir 60% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 0% alopurinolio 100 mg per parą ir placebo grupėmis.

Procentinės šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimo išraiškos kliniškai reikšmingų skirtumų sveikiems asmenims, nepriklausomai nuo jų inkstų būsenos, nenustatyta (58% pacientų, kurių inkstų veikla normali ir 55% pacientų, kurių inkstų veikla stipriai sutrikusi).

CONFIRMS tyrime buvo numatyta prospektyvi pacientų su podagra ir inkstų veiklos sutrikimu analizė; nustatyta, kad febeksostatas buvo reikšmingai veiksmingesnis mažinant šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume iki < 6 mg/dl palyginti su 300/200 mg alopurinolio paros doze tiems pacientams, kurie sirgo podagra ir lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimu (65% tirtų pacientų).

Pacientų, kurių sŠR ≥ 10 mg/dl, pogrupio pagrindinė vertinamoji baigtis

Maždaug 40% pacientų (abiejuose APEX ir FACT tyrimuose) pradinis sŠR buvo ≥ 10 mg/dl. Šio pogrupio febeksostato grupėje pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (sŠR <6 mg/dl bent trijų apsilankymų metu) konstatuota 41% (80 mg per parą), 48% (120 mg per parą) ir 66% (240 mg per parą) pacientų, palyginti su 9% alopurinolio 300 mg/100 mg per parą ir 0% placebo grupėmis.

CONFIRMS tyrime pasiekusių pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (sŠR kiekį < 6,0 mg/dl baigiamojo apsilankymo metu) pacientų, kurių šlapimo rūgšties išėties kiekis kraujo serume buvo ≥10 mg/dl, dalis buvo 49% (125/254) vartojusių febeksostato 80 mg dozę vieną kartą per parą grupėje ir 31% (72/230) vartojusių alopurinolio 300/200 mg dozę vieną kartą per parą grupėje.

Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas

APEX tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (28%), 300 mg alopurinolio doze (23%) ir placebo (20%). Priepuliai dažnėjo profilaktikos laikotarpiu, po to palengva retėjo. Tarp 8 ir 28 savaitės priepuliai buvo gydyti 46-55% pacientų. Podagros priepuliai per paskutines 4 tyrimo savaites (24-28 savaitė) stebėti 15% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 14% (alopurinolio 300 mg dozė), 20% (placebo) pacientų.

FACT tyrimas: 8 savaičių trukmės profilaktikos laikotarpiu febeksostato 120 mg grupėje didesnei daliai pacientų (36%) reikėjo gydyti podagros priepuolius palyginti su gydytų febeksostato 80 mg doze grupe (22%), 300 mg alopurinolio doze (21%). Po 8 savaičių profilaktikos laikotarpio priepuolių dažnumas padidėjo, po to palengva retėjo (8-52 savaitę podagros priepuliai gydyti nuo 64% iki 52% pacientų). Podagros priepuliai per paskutines 4 tyrimo savaites (49-52 savaitė) stebėti 6-8% (febeksostato 80 mg ir 120 mg dozės), 11% (alopurinolio 300 mg dozė) pacientų.

Pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros priepuolius (APEX ir FACT tyrimų metu), santykis buvo mažesnis grupėse, kuriose pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl arba < 4,0 mg/dl, palyginti su grupe, kurioje pradėjus gydymą pacientams šlapimo rūgšties kiekis serume sumažėjo ≥ 6,0 mg/dl per paskutines 32 gydymo periodo savaites (intervalais nuo 20 savaitės iki 24 savaitės ir nuo 49 savaitės iki 52 savaitės).

CONFIRMS tyrimo metu dalis pacientų, kuriems reikėjo gydyti podagros paūmėjimą (nuo pirmos dienos iki 6 mėnesio imtinai), sudarė 31% febeksostato 80 mg dozės grupėje ir 25% alopurinolio grupėje. Podagros paūmėjimo gydymo dažnumas pacientų, vartojusių febeksostato 80 mg ir 40 mg dozes, grupėse nesiskyrė.

Ilgalaikiai atvirieji tęstiniai tyrimai

EXCEL tyrimas (C02-021): šis tyrimas buvo 3 fazės trijų metų atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, alopurinoliu kontroliuojamas saugumo pratęsimo tyrimas su pacientais, užbaigusiais pagrindinius 3 fazės tyrimus (APEX arba FACT). Tyrime iš viso dalyvavo 1086 pacientai: febeksostatas 80 mg per parą (n=649), febeksostatas 120 mg per parą (n=292) ir alopurinolis 300/100 mg per parą (n=145). Apie 69% pacientų nereikėjo jokių keitimų pasiekiant galutinį stabilų gydymą. Iš tyrimo buvo išbraukiami pacientai, kurių sŠR tris kartus iš eilės buvo >6,0 mg/dl. Šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume buvo palaikomas stebėjimo metu (tai yra 91-93% pacientų, kurių pradinis gydymas buvo atitinkamai 80 mg ir 120 mg febeksostato, sŠR buvo <6 mg/dl 36-tą gydymo mėnesį).

Trijų metų duomenys parodė, kad podagros priepuolių sumažėja praktiškai mažiau nei 4% pacientų, kuriems reikalingas priepuolio gydymas (t.y. daugiau nei 96% pacientų nereikėjo gydyti priepuolio) 16-24 ir 30-36 mėnesį. Baigiamojo apsilankymo metu 46% ir 38% pacientų, kurie baigiamojo stabilaus gydymo metu atitinkamai vartojo 80 mg arba 120 mg febeksostato per parą, buvo pilnai išnykę palpuojami tofusai, palyginti su jų pradine būkle.

FOCUS tyrimas (TMX-01-005) buvo 5 metų trukmės 2 fazės atvirasis, daugiacentris saugumo tyrimas su pacientais, kurie užbaigė febeksostato 4 savaičių dvigubai aklą vartojimą tyrime TMX-00-004. Tyrime dalyvavo 116 pacientų, iš pradžių vartojusių 80 mg febeksostato per parą. 62% pacientų,

siekiant palaikyti sŠR < 6 mg/dl koncentraciją jokios dozės korekcijos nereikėjo, 38% pacientų dozę reikėjo koreguoti, kad būtų pasiekta galutinė stabili dozė.

Vartojant bet kurią febeksostato dozę pacientų, kurių kraujyje šlapimo rūgšties koncentracija buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) galutinio apsilankymo metu, dalis buvo didesnė negu 80% (81-100%).

3 fazės klinikinių tyrimų metu buvo stebimi lengvi kepenų funkcijos tyrimų sutrikimai pacientams, gydytiems febeksostatu (5,0%). Šie rodikliai buvo panašūs į rodiklius, kurie buvo užfiksuoti alopurinoliui (4,2%) (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėtas TSH padidėjimas (>5,5 μIU/ml) ilgą laiką gydant pacientus febeksostatu (5,5%) ir gydant alopurinoliu (5,8%) ilgalaikių atvirų tęstinių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikiai poregistraciniai klinikiniai tyrimai

IV fazės CARES tyrimas buvo daugiacentrinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, ne mažesnės naudos tyrimas, atliktas siekiant įvertinti febeksostato ir alopurinolio vartojimo išėtis pacientams, sergantiems podagra ir sunkia kardiovaskuline liga, įskaitant miokardo infarktą (MI), hospitalizaciją dėl nestabiliosios krūtinės anginos, širdies vainikinių arba smegenų kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūras, insultą, hospitalizaciją dėl praeinančio smegenų išemijos priepuolio, periferinių kraujagyslių ligą arba cukrinį diabetą su smulkiųjų arba stambiųjų kraujagyslių pažeidimu. Norint pasiekti, kad sŠR būtų mažesnis negu 6 mg/dl, febeksostato dozė buvo didinama nuo 40 mg iki 80 mg (atsižvelgiant į inkstų funkciją), o alopurinolio dozė buvo didinama po 100 mg nuo 300 mg iki 600 mg pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvas funkcijos sutrikimas, bei nuo 200 mg iki 400 mg pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo.

CARES pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo didžiojo nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio (*angl.: major adverse cardiovascular events* (MACE)), tai yra nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, mirties dėl kardiovaskulinės ligos arba nestabiliosios krūtinės anginos su neatidėliotina širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūra, pasireiškimo. Vertinamosios baigtys (pirminė ir antrinė) buvo analizuojamos pagal numatytą gydyti pacientų populiacijos (*angl.: intention-to-treat, ITT*) analizę, įskaitant visus tiriamuosius, paskirstytus atsitiktinės atrankos būdu ir pavartojusius mažiausiai vieną dvigubai koduoto tyrimo vaistinio preparato dozę.

Iš viso 56,6 % pacientų anksčiau laiko nutraukė gydymą ir 45 % atvyko ne į visus tyrimo vizitus. Iš viso stebėta 6190 pacientų, jų stebėjimo mediana - 32 mėn., febeksostato grupės pacientų (n = 3098) ekspozicijos mediana buvo 728 dienos, alopurinolio grupės pacientų - 719 dienų (n = 3092).

Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis (MACE) febeksostato ir alopurinolio gydymo grupėse buvo panaši (atitinkamai 10,8% ir 10,4% pacientų; RS 1,03; abipusis pakartotinis 95% PI 0,89 - 1,21). Analizuojant MACE komponentus, mirties dėl kardiovaskulinės ligos atvejų dažnis febeksostato grupėje, palyginti su alopurinoliu, buvo reikšmingai didesnis (4,3%, palyginti su 3,2% pacientų; RS 1,34; 95% PI 1,03-1,73). Kitų MACE reiškinų dažnis febeksostato ir alopurinolio grupėse buvo panašus: nemirtino MI (3,6%, palyginti su 3,8% pacientų; RS 0,93; 95% PI 0,72-1,21), nemirtino insulto (2,3% palyginti su 2,3% pacientų, RS 1,01, 95% PI 0,73-1,41) ir neatidėliotina revaskuliarizacijos procedūra dėl nestabiliosios krūtinės anginos (1,6%, palyginti su 1,8% pacientų; RS 0,86; 95% PI 0,59-1,26). Bet kokios priežasties sukeltas mirtingumas taip pat buvo reikšmingai didesnis gydant febeksostatu palyginti su alopurinoliu (7,8%, palyginti su 6,4% pacientų; RS 1,22; 95% PI 1,01 - 1,47), kurį daugiausia nulėmė didesnis mirties atvejų skaičius dėl kardiovaskulinių ligų (žr. 4.4 skyrių).

Sprendimo hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, dėl nesusijusios su išemija širdies aritmijos, venų tromboembolijos reiškinų bei dėl praeinančio smegenų išemijos priepuolio dažnis buvo panašus vartojant febeksostato ir alopurinolio.

FAST tyrimas buvo perspektyvus, atsitiktinių imčių, atviras, koduotos vertinamosios baigties palyginamasis tyrimas, kurio metu buvo palyginamas febeksostato ir alopurinolio vartojimo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai lėtine hiperurikemija sergantiems pacientams (sąlygomis, kai jau pasireiškia uratų nuosėdos), turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnių (pvz., 60 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas širdies-kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys). Tinkami pacientai prieš atsitiktinį imčių paskirstymą buvo gydomi alopurinoliu, prireikus

dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą, Europos priešreumatinės lygos (angl. sutr.: EULAR) rekomendacijas ir patvirtintą dozavimą. Įvadinės alopurinolio fazės pabaigoje pacientai, kurių sŠR koncentracija buvo $<0,36$ mmol/l (<6 mg/dl) arba kurie vartojo didžiausią toleruojamą arba didžiausią leistiną alopurinolio dozę, santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes gydytis febeksostatu arba alopurinoliu. FAST tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki bet kokio pirmojo reiškinio, įtraukto į APTC (angl.: *Anti-Platelet Trialists Collaboration*) sudėtinę vertinamąją baigtį, pasireiškimo, kuris apėmė: 1) hospitalizaciją dėl nemirtino miokardo infarkto/teigiamą ūminio koronarinio sindromo (ŪKS, angl. sutr.: ACS) biomarkerį; 2) nemirtiną insultą; 3) mirtį dėl širdies-kraujagyslių reiškinio. Pirminė analizė buvo pagrįsta duomenimis, gautais gydymo metu (GM).

Atsitiktinai buvo suskirstyti iš viso 6128 pacientai: 3063 gydymui febeksostatu, 3065 gydymui alopurinoliu.

Pirmine analize gydymo metu nustatyta, kad febeksostato poveikis buvo ne mažesnis už alopurinolio pagal pirminės vertinamosios baigties dažnį, pasireiškusių 172 vartojusiems febeksostata pacientams (1,72/100 paciento metų), palyginti su 241 vartojusiu alopurinolį pacientu (2,05/100 paciento metų), koreguotas RS 0,85 (95 % PI: 0,70, 1,03), $p<0,001$). Atlikus pirminės vertinamosios baigties analizę gydymo metu, pacientų, kurie anamnezėje nurodo persirgtą miokardo infarktą, insultą arba ŪKS, pogrupyje reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta: febeksostato grupėje buvo 65 (9,5 %), alopurinolio grupėje 83 (11,8 %) reiškinius patyrę pacientai; koreguotas RS 1,02 (95 % PI: 0,74-1,42); $p=0,202$.

Gydymas febeksostatu nebuvo susijęs su padidėjusiu mirčių dėl kardiovaskulinių reiškinų ar mirčių dėl bet kokios priežasties dažnumu nei visose grupėse apskritai, nei pacientų, kurie anksčiau persirgo miokardo infarktu, insultu ar ŪKS, pogrupyje. Apskritai febeksostato grupėje buvo mažiau mirčių (62 mirtys dėl kardiovaskulinių reiškinų ir 108 mirtys dėl visų priežasčių) nei alopurinolio grupėje (82 mirtys nuo kardiovaskulinių reiškinų ir 174 mirtys dėl visų priežasčių).

Gydant febeksostatu, šlapimo rūgšties kiekis sumažėjo labiau, nei gydant alopurinoliu.

Naviko lizės sindromas

Febeksostato veiksmingumas ir saugumas naviko lizės sindromo profilaktikoje ir gydyme buvo vertintas FLORENCE (FLO-01) tyrime. Šio tyrimo duomenimis febeksostatas C veiksmingiau ir greičiau sumažino uratų koncentraciją serume, lyginant su alopurinoliu.

FLORENCE buvo randomizuotas (1:1), dvigubai aklas, III fazės pagrindinis tyrimas, lyginantis febeksostato 120 mg (skiriamo kartą per parą) su alopurinolio (skiriamo nuo 200 iki 600 mg per parą) veiksmingumą, kontroliuojant serumo šlapimo rūgštį. Vidutinė alopurinolio paros dozė buvo 349.7 ± 112.90 mg (\pm standartinė paklaida). Atrinkti ir tinkami tyrimui pacientai turėjo būti kandidatais gydyti alopurinoliu arba jie nebuvo gydyti rasburikaze. Tyrimo pirminiais tikslais buvo šlapimo rūgšties koncentracijos serume (t.y. uratų "plotas po kreive" – AUC sUA₁₋₈) ir kreatinino koncentracijos serume (sC) pokyčiai 8 gydymo dieną, lyginant su pradiniais duomenimis.

Iš viso tyrime dalyvavo 346 pacientai, sergantys piktybinėmis kraujo ligomis ir kurie buvo gydomi chemoterapija, kuriems naviko lizės sindromo rizika buvo vertinama kaip vidutinė ar didelė. Vidutinės šlapimo rūgšties koncentracijos ploto po kreive (AUC sUA₁₋₈; mg x val/dl) sumažėjimas gydant febeksostatu buvo reikšmingai didesnis nei gydant alopurinoliu (514.0 ± 225.71 lyginant su 708.0 ± 234.42 ; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: -196.794 [95% pasikliautinas intervalas: -238.600 ; -154.988]; $p < .0001$). Dar daugiau, gydant febeksostatu vidutinė serumo šlapimo rūgšties koncentracija per pirmąsias 24 val. ir bet kuriuo tolimesniu laikotarpiu buvo reikšmingai mažesnė. Reikšmingo skirtumo, vertinant vidutinį kreatinino koncentracijos serume pokytį (%) febeksostatu ir alopurinoliu gydomų pacientų grupėse, nebuvo (atitinkamai, -0.83 ± 26.98 ir -4.92 ± 16.70 reikšmingai; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: 4.0970 [95% pasikliautinas intervalas: -0.6467 ; 8.8406]; $p=0.0903$). Vertinant antrinius tyrimo tikslus, reikšmingo skirtumo tarp laboratorinio NLS dažnio (8.1% febeksostato grupėje ir 9.2% alopurinolio grupėje, reikšmingai; santykinė rizika: 0.875 [95% pasikliautinis intervalas: 0.4408 ; 1.7369]; $p=0.8488$) ir klinikinio NLS dažnio (1.7%

febeksostato ir 1.2% alopurinolio grupėse, reikšmingai; santykinė rizika: 0.994 [95% pasikliautinis intervalas: 0.9691 ; 1.0199]; p=1.0000) nenustatyta. Nuo gydymo atsiradusių šalutinių požymių ir simptomų, ir vaistų sukeltų šalutinių poveikių dažniai buvo, atitinkamai, 67.6% ir 6,4% febeksostato grupėje ir 64.7% bei 6.4% alopurinolio grupėje, patikimai).

FLORENCE tyrimas nustatė, kad febeksostato buvo veiksmingesnis, kontroliuojant pacientų šlapimo rūgšties koncentraciją serume nei alopurinolis pacientams, atrinktiems gydymui pastaruju vaistiniu preparatu. Duomenų, lyginančių febeksostato ir rasburikazės preparatus, kol kas nėra.

Febeksostato veiksmingumas ir saugumas pacientams su ūminiu sunkiu NLS nenustatytas, pavyzdžiui tiems, kuriems gydymas kitais uratų koncentraciją serume mažinančiais vaistais, buvo neefektyvus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikiems asmenims febeksostato maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas, kurį koordinančių sistemoje riboja koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) didėjo proporcingai dozei po vienos ir kartotinių 10 mg – 120 mg dozių suvartojimo. Vartojant 120 mg – 300 mg febeksostato dozes, AUC didėjo greičiau, nei proporcingai dozei. Vartojant 10 mg – 240 mg dozes kas 24 valandas vaisto kaupimosi nepastebėta. Febeksostato tariamasis vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) trunka apytiksliai 5–8 val.

Gyventojų grupių farmakokinetinės/farmakodinaminės analizės atliktos su 211 pacientų, sergančių hiperurikemija ir podagra, kurie buvo gydomi febeksostato 40–240 mg per parą. Iš esmės, šių analizių pateikti febeksostato farmakokinetiniai parametrai atitinka su sveikais asmenimis gautus rezultatus. Tai rodo, kad sveikiems asmenims nustatytus farmakokinetinius/farmakodinaminius vertinimus galima taikyti ir podagra sergantiems ligoniams.

Absorbcija

Febeksostatas absorbuojamas greitai (t_{max} yra 1,0–1,5 val.) ir gerai (ne mažiau 84%). Po vienos ar kartotinių per burną vieną kart per parą vartojamų 80 mg ir 120 mg dozių, C_{max} yra atitinkamai maždaug 2,8–3,2 $\mu\text{g/ml}$ ir 5,0–5,3 $\mu\text{g/ml}$. Febeksostato, vartojamo tablečių, absoliučiojo biologinio prieinamumo tyrimų neatlikta.

Po kartotinių vieną kart per parą per burną vartojamų 80 mg dozių C_{max} sumažėjo 49%, o AUC – 18%; po vienos 120 mg dozės, vartojamos su riebiu maistu šie parametrai atitinkamai sumažėjęs 38% ir 16%. Kliniškai reikšmingo procentinio šlapimo rūgšties koncentracijos serume pokyčio tyrimų metu nenustatyta (vartojant 80 mg kartotinę dozę). Tad febeksostatą galima vartoti neatsižvelgiant į valgi.

Pasiskirstymas

Febeksostato tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) yra 29 – 75 l po 10–300 mg dozių suvartojimo per burną. Maždaug 99,2% febeksostato rišasi su plazmos baltymais (daugiausia su albuminu); šis kiekis nekinta, nepriklausomai nuo koncentracijos, kuri pasiekama vartojant 80 mg ir 120 mg dozes. Apie 82% – 91% aktyviųjų metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Febeksostatas daugiausia metabolizuojamas konjugacijos būdu per uridino difosfato gliukuroniltransferazės (UDGT) fermentų sistemą ir oksidacijos būdu per citochromo P450 (CYP) sistemą. Identifikuoti penki farmakologiškai aktyvūs hidroksiliniai metabolitai, kurių trys randami žmonių plazmoje. In vitro tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad šiuos oksidacinius metabolitus daugiausia formuoja CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 arba CYP2C9, o febeksostato gliukoronidą daugiausia formuoja UGT 1A1, 1A8 ir 1A9.

Eliminacija

Febuksostatas šalinamas per kepenis ir per inkstus. Per burną suvartojus 80 mg ¹⁴C pažymėtą febuksostato dozę, maždaug 49% suvartotos dozės rasta šlapime nepakitusio febuksostato pavidalu (3%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (30%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (13%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (3%). Be išsiskyrimo su šlapimu, maždaug 45% suvartotos dozės rasta išmatose nepakitusio febuksostato pavidalu (12%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (1%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (25%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (7%).

Inkstų pažeidimas

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų pažeidimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato C_{max} nepakito ir atitiko koncentraciją, nustatytą inkstų ligomis nesergantiems asmenims. Bendrasis febuksostato AUC vidurkis, kuris pacientų, nesergančių inkstų ligomis grupėje yra 7,5 \square g h/ml, sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų grupėje padidėjo 1,8 kartus iki 13,2 \square g val./ml. Aktyviųjų metabolitų C_{max} padidėjo 2 kartus, o AUC – 4 kartus. Tačiau pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumu, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasė pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal *Child-Pugh*) kepenų veiklos sutrikimu, pavartojus kartotines 80 mg febuksostato dozes, febuksostato ir jo metabolitų C_{max} ir AUC reikšmingai nepakito, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Tyrimų su pacientais, sergančiais sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C klasė pagal *Child Pugh*) tyrimų neatlikta.

Amžius

Senyviems pacientams, per burną vartojusiems kartotines febuksostato dozes, reikšmingų febuksostato arba jo metabolitų AUC pokyčių, palyginti su jaunesniais sveikais asmenimis, nenustatyta.

Lytis

Motery, per burną vartojusių kartotines febuksostato dozes C_{max} buvo 24%, o AUC 12% didesnės, nei vyrų. Tačiau atmetus kūno masės įtaką abiejų lyčių C_{max} ir AUC buvo panašios. Dėl lyties dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis dažniausiai pastebėtas tik tada, kai ekspozicija viršydavo maksimalią ekspoziciją žmogui.

Su žiurkėmis atliktų modeliavimo ir imitacijos tyrimų duomenys rodo, kad duodant febuksostato su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų klinikinė dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau palyginti su ankstesne doze norint išvengti galimų kraujo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

Žiurkių patinams statistiškai reikšmingai padaugėjo šlapimo pūslės navikų (pereinamųjų ląstelių papilomų ir karcinomų) tik esant ksantino akmenų ir vaistą skiriant didelėmis dozėmis, maždaug 11 kartų didesnėmis už ekspoziciją žmogui. Kitų tipų navikų atsiradimo dažnio reikšmingo padidėjimo pelių ir žiurkių patinams ir patelėms nepastebėta. Nuspręsta, kad šie rezultatai susiję su rūšims būdingu purino metabolizmu bei šlapimo sudėtimi ir klinikiniam vartojimui reikšmės neturi.

Standartinių genotoksinio poveikio testų duomenys biologiškai reikšmingo genotoksinio febuksostato poveikio neparodė.

Nustatyta, kad per burną vartojamos iki 48 mg/kg per parą febuksostato dozės žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ir dauginimosi funkcijai įtakos neturi.

Neįrodyta, kad febuksostatas kenkia vaisingumui, turi teratogeninį poveikį ar kenkia vaisiui. Didelės (maždaug 4,3 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui) dozės turėjo toksinį poveikį vaikingoms žiurkių patelėms, dėl kurio sumažėjo jauniklių išgyvenamumo indeksas ir sulėtėjo jų vystymasis. Teratologiniai tyrimai su vaikingomis žiurkių patelėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 4,3 kartus didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, ir su vaikingomis triušėmis, kurioms buvo skiriamos maždaug 13 kartų didesnės dozės už ekspoziciją žmogui, teratogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Krospovidonas
Talkas

Tabletės dangalas

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Etilceliuliozė
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Triacetinas
Juodasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai
Buteliukai: po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

(PVC/oPA/Al)/Al (su integruotu sausikliu) 14, 28, 84 tablečių lizdinės plokštelės, kalendorinės 28, 84 tablečių lizdinės plokštelės ir perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 28 x 1 tabletes.

(oPA/Al/PVC)/Al 14, 28, 42, 84 tablečių lizdinės plokštelės, kalendorinės 28, 84 tablečių lizdinės plokštelės ir perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 28 x 1 tabletes ir sudėtinė 84 (2 x 42) tablečių pakuotė.

DTPE buteliukas su polipropileno (PP) užsukamuoju dangteliu su sausikliu, kuriame yra 28 arba 84 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/028
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. birželio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Vengrija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Airija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IR BUTELIUKAI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 80 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės (tabletės)

[Lizdinės plokštelės]

14 plėvele dengtų tablečių (tablečių)
28 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
42 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
84 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
28 x 1 plėvele dengta tabletė (tabletė)
28 plėvele dengtos tabletės (kalendorinė pakuotė) (tabletės)
84 plėvele dengtos tabletės (kalendorinė pakuotė) (tabletės)

[Buteliukai]

28 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
84 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

[Tik buteliukams]

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

[Tik buteliukams]

Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/001
EU/1/17/1194/002
EU/1/17/1194/003
EU/1/17/1194/004
EU/1/17/1194/005
EU/1/17/1194/006
EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008
EU/1/17/1194/017
EU/1/17/1194/018
EU/1/17/1194/019
EU/1/17/1194/020
EU/1/17/1194/021
EU/1/17/1194/029
EU/1/17/1194/030

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Viatris 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}

SN {numeris}

NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 80 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 84 (2 x 42) plėvele dengtos tabletės (tabletės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/022

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Viartis 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 80 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

42 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

Sudėtinės pakuotės komponentai atskirai neparduodami.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/022

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Viartis 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 80 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės (tabletės)

28 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

84 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/007
EU/1/17/1194/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 80 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

[Tik kalendorinėms lizdinėms plokštelėms]:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IR BUTELIUKAI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 120 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės (tabletės)

[Lizdinės plokštelės]

14 plėvele dengtų tablečių (tablečių)
28 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
42 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
84 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
28 x 1 plėvele dengta tabletė (tabletė)
28 plėvele dengtos tabletės (kalendorinė pakuotė) (tabletės)
84 plėvele dengtos tabletės (kalendorinė pakuotė) (tabletės)

[Buteliukai]

28 plėvele dengtos tabletės (tabletės)
84 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

[Tik buteliukams]

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

[Tik buteliukams]

Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/009
EU/1/17/1194/010
EU/1/17/1194/011
EU/1/17/1194/012
EU/1/17/1194/013
EU/1/17/1194/014
EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016
EU/1/17/1194/023
EU/1/17/1194/024
EU/1/17/1194/025
EU/1/17/1194/026
EU/1/17/1194/027
EU/1/17/1194/031
EU/1/17/1194/032

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Viatrix 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}

SN {numeris}

NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 120 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxosato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 84 (2 x 42) plėvele dengtos tabletės (tabletės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/028

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Viartis 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Febuxostat Viatris 120 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxosolato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

42 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

Sudėtinės pakuotės komponentai atskirai neparduodami.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/028

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Febuxostat Viartis 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 120 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxostato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės (tabletės)

28 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

84 plėvele dengtos tabletės (tabletės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTĖBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1194/015
EU/1/17/1194/016

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Viatris 120 mg plėvele dengtos tabletės
febuxostatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

[Tik kalendorinėms lizdinėms plokštelėms]:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Febuxostat Viatris 80 mg plėvele dengtos tabletės **Febuxostat Viatris 120 mg plėvele dengtos tabletės** febuksostatas (*febuxostatium*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Febuxostat Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Febuxostat Viatris
3. Kaip vartoti Febuxostat Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Febuxostat Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Febuxostat Viatris ir kam jis vartojamas

Febuxostat Viatris tablečių sudėtyje yra veikliosios medžiagos febuksostato; jomis gydoma podagra, kuria sergant organizme susidaro per daug cheminės medžiagos, vadinamos šlapimo rūgštimi (ir jos produktų – uratų). Kai kuriems žmonėms šlapimo rūgštis kraujyje gali susikaupti tiek daug, kad ji negali išlikti tirpi. Tokiu atveju sąnarių srityje ir inkstuose gali susiformuoti uratų kristalai. Dėl šių kristalų gali kilti ūmus, stiprus skausmas, sąnarys gali parausti, tapti įkaitęs ir patinti (tai vadinama podagros priepuoliu). Jeigu būseną negydoma, sąnariuose ir aplink juos gali susidaryti didesnės nuosėdos, vadinamieji podagriniai mazgeliai. Šie mazgeliai gali pažeisti sąnarius ir kaulus.

Febuxostat Viatris mažina šlapimo rūgštis kiekį. Kai dėl Febuxostat Viatris vartojimo palaikomas mažas šlapimo rūgštis kiekis, kristalų susidarymas liaujasi ir ilgai simptoms susilpnėja. Jeigu ilgą laiką palaikomas pakankamai mažas šlapimo rūgštis kiekis, gali sumažėti ir podagriniai mazgeliai.

Febuxostat Viatris 120 mg tabletės taip pat vartojamos pernelyg didelės šlapimo rūgštis koncentracijos kraujyje, kuri gali susidaryti, kai piktybinės kraujo ligos pradedamos gydyti chemoterapiniais vaistais, gydymui ir profilaktikai.

Taikant chemoterapiją, sunaikinamos vėžio ląstelės ir atitinkamai padidėja šlapimo rūgštis koncentracija kraujyje, nebent užkertamas kelias šlapimo rūgštis susidarymui.

Febuxostat Viatris skirtas suaugusiesiems.

2. Kas žinotina prieš vartojant Febuxostat Viatris

Febuxostat Viatris vartoti negalima:

- jeigu yra alergija febuksostatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Febuxostat Viatris:

- jeigu yra arba yra buvęs širdies nepakankamumas, širdies problemų arba insultas;
- jeigu sergate arba sirgote inkstų liga ir (arba) buvo sunki alerginė reakcija vartojant alopurinolį (vaistą podagros gydymui);
- jeigu sergate arba sirgote kepenų liga arba buvo nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- jeigu Jums taikomas gydymas nuo padidėjusio šlapimo rūgšties kiekio, kurį sukėlė *Lesch-Nyhan* sindromas (reta paveldima būklė, kurios metu būna per daug šlapimo rūgšties kraujyje);
- jeigu yra skydliaukės problemų.

Jeigu Jums atsirastų alerginių reakcijų vartojant Febuxostat Viatris, nutraukite šio vaisto vartojimą (žr. 4 skyrių). Alerginių reakcijų požymiai gali būti:

- išbėrimas, įskaitant sunkias jo formas (pvz., pūslės, mazgai, išbėrimas su atsisiukuosniaivimu), niežulys;
 - galūnių arba veido patinimas;
 - pasunkėjęs kvėpavimas;
 - karščiavimas su padidėjusiais limfmazgiais;
 - gyvybei pavojingos alerginės reakcijos su kvėpavimo ir širdies sustojimu;
- Jūsų gydytojas gali nurodyti visam laikui nutraukti Febuxostat Viatris vartojimą.

Pasitaikė retų pranešimų, kad vartojant febuxostatą buvo gyvybei pavojingų odos išbėrimų (Stivenso-Džonsono sindromas), kurie iš pradžių atrodė kaip ant liemens susidaranti rausvos odos dėmės arba apskriti lopai su pūslele viduryje. Taip pat gali būti opelės burnoje, ryklėje, nosyje, ant lyties organų ir akių junginėje (raudonos ir pabrinkusios akys). Bėrimas gali plisti susidarant pūslėms arba odos lupimuisi.

Jeigu Jums atsirado Stivenso-Džonsono sindromas vartojant febuxostatą, niekada daugiau Febuxostat Viatris nevertokite. Jeigu atsirado išbėrimas ar išvardyti odos pakitimai, nedelsiant kreipkitės į gydytoją ir pasakykite jam, kad vartojate šį vaistą.

Jeigu Jus ištiko podagros priepuolis (ūmus, stiprus skausmas, sąnarys paraudęs, įkaitęs ir ištinęs), prieš pradėdami gydytis Febuxostat Viatris, palaukite, kol priepuolis liausis.

Kai kuriems žmonėms podagros priepuoliai paūmėja pradėjus vartoti vaistus, kontroliuojančius šlapimo rūgšties kiekį. Priepuoliai ištinka ne visus, tačiau priepuolių galite patirti net ir gydymosi Febuxostat Viatris metu, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis arba mėnesiais. Labai svarbu toliau vartoti Febuxostat Viatris, net jeigu ir patariate priepuolį, nes Febuxostat Viatris toliau mažina šlapimo rūgšties kiekį. Jeigu vartosite Febuxostat Viatris kasdien, ilgainiui podagros priepuoliai retės ir taps mažiau skausmingi.

Prireikus gydytojas dažnai skirs kitų vaistų, padėsiančių palengvinti priepuolių simptomus (sąnario skausmą ir patinimą).

Pacientams, kurių uratų koncentracija yra labai didelė (pvz., chemoterapija gydomiems pacientams), dėl gydymo šlapimo rūgšties koncentraciją mažinančiais vaistais šlapimo takuose gali susidaryti ksantino nuosėdos, galimai ir akmenys, nors tokių reiškinių febuxostatą gydytiems pacientams naviko lizės sindromo tyrime nebuvo nustatyta.

Jūsų gydytojas gali Jūsų paprašyti atlikti kraujo tyrimus, kad įsitikintų, jog kepenys dirba normaliai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes jo saugumas ir veiksmingumas neištirtas.

Kiti vaistai ir Febuxostat Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kuri iš toliau išvardytų medžiagų, nes jos gali sąveikauti su Febuxostat Viatris ir gydytojas gali nuspręsti, kad reikia imtis tam tikrų priemonių. Pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jei vartojate:

- merkaptopuriną (vėžiui gydyti);
- azatriopriną (imuniniam atsakui slopinti);
- teofiliną (astmai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar febeksostatas gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Febuxostat Viatris negalima vartoti nėštumo metu. Nėra žinoma, ar febeksostatas išsiskiria į moters pieną. Nevartokite Febuxostat Viatris, jei žindote kūdikį ar planuojate tai daryti.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Turite žinoti, kad vaisto vartojimo metu galite jausti svaigulį, mieguistumą ir sąstingį arba dilgčiojimą, neryškų matymą. Jeigu jaučiate šį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Febuxostat Viatris sudėtyje yra laktozės

Febuxostat Viatris tabletėse yra laktozės (cukraus rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Febuxostat Viatris sudėtyje yra natrio

Febuxostat Viatris tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Febuxostat Viatris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Įprastinė dozė yra viena tabletė kartą per parą. Kalendorinės lizdinės plokštelės pakuotės nugarėlėje sužymėtos savaitės dienos, kad galėtumėte pasitikrinti, ar kiekvieną dieną išgėrėte vaisto dozę.
- Tabletės vartojamos per burną, jas galima gerti valgio metu ar nevalgius.

Podagra

Febuxostat Viatris tiekiamas 80 mg arba 120 mg tabletėmis. Gydytojas skyrė Jums tinkamiausio stiprumo tabletes.

Toliau vartokite Febuxostat Viatris kasdien, net jeigu patiriate podagros paūmėjimą arba priepuolį.

Didelės šlapimo rūgšties koncentracijos profilaktikai ir gydymui pacientams, kuriems taikoma chemoterapija dėl vėžio

Febuxostat Viatris tiekiamas 120 mg tabletėmis.

Pradėkite gerti Febuxostat Viatris tabletes 2 dienas prieš chemoterapijos pradžią ir tęskite vartojimą pagal Jūsų gydytojo nurodymus. Dažniausiai gydymas yra trumpalaikis.

Ką daryti pavartojus per didelę Febuxostat Viatris dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote vaisto daugiau, nei reikia, klauskite gydytojo, ką turėtumėte daryti, arba kreipkitės į artimiausią greitosios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Febuxostat Viatris

Jeigu pamiršote išgerti Febuxostat Viatris dozę, išgerkite iš karto prisiminę, nebent jau laikas vartoti kitą dozę. Tokiu atveju tiesiog praleiskite pamirštą dozę ir suvartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Febuxostat Viatris

Nenustokite vartoti Febuxostat Viatris be gydytojo nurodymo, net jeigu pasijutote geriau. Jeigu nustosite vartoti Febuxostat Viatris, šlapimo rūgšties kiekis gali pradėti didėti ir Jūsų simptomai pasunkės dėl susiformavusių naujų uratų kristalų Jūsų sąnariuose ir šalia jų bei inkstuose.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu atsirastų retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų) šalutinis poveikis, nes gali būti sunkių alerginių reakcijų:

- anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas vaistams (žr. taip pat 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- gyvybei pavojingas pūslelinis išbėrimas odoje ir kūno ertmių paviršiuje (burnos ir lyties organų gleivinių pažeidimai), skausmingų opų burnoje ir (arba) lyties organų srityje susidarymas, atsiradęs karščiavimas, gerklės skausmas ir nuovargis (Stivenso-Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė), arba padidėję limfmazgiai, kepenų padidėjimas, hepatitas (iki kepenų funkcijos nepakankamumo), baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais - DRESS) (žr. 2 skyrių);
- visame kūne išplitęs odos išbėrimas.

Kiti šalutiniai aukščiau nepaminėti poveikiai išvardyti žemiau.

Dažnai (ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:

- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- viduriavimas;
- galvos skausmas;
- išbėrimas (įskaitant įvairius išbėrimus; žr. žemiau aprašytuose skirtniuose „nedažnai“ ir „retai“);
- pykinimas;
- podagros simptomų sustiprėjimas;
- vietinis patinimas dėl skysčių susilaikymo audiniuose (edema);
- svaigulys;
- dusulys;
- niežulys;
- galūnių skausmas, raumenų arba sąnarių skausmas;
- nuovargis.

Nedažnai (ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:

- sumažėjęs apetitas, cukraus kiekio kraujyje pokyčiai (diabetas), kurių požymis gali būti sustiprėjęs troškulys, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, svorio padidėjimas;
- lytinio potraukio praradimas;
- miego sutrikimai, mieguistumas;
- sąstingis arba dilgčiojimas, jutimo susilpnėjimas arba pakitimas (hipestezija, hemiparezė arba parestezija), pakitęs skonio pojūtis, susilpnėjusi uoslė (hiposmija);

- nenormalūs širdies veiklos rodmenys EKG, nereguliarus arba dažnas širdies ritmas, širdies plakimo jautimas (palpitacija);
- karščio pylimas arba kaitimas (pvz., veido arba sprando paraudimas), kraujospūdžio padidėjimas, kraujavimas (hemoragijos, kurios pasitaiko tik kraujo ligomis sergantiems ir chemoterapija gydomiems pacientams dėl šių ligų);
- kosulys, nemalonus jausmas arba skausmas krūtinėje, nosies ir (arba) ryklės uždegimas (viršutinių kvėpavimo takų infekcija), bronchitas, apatinių kvėpavimo takų infekcija;
- burnos džiūvimas, pilvo skausmas arba nemalonus jausmas pilve arba pilvo pūtimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, rėmuo arba virškinimo sutrikimai, vidurių užkietėjimas, padažnėjęs tuštinimasis, vėmimas, nemalonus jautimas skrandyje;
- niežintis išbėrimas, dilgėlinė, odos uždegimas, odos spalvos pakitimai, mažos raudonos arba purpurinės dėmelės odoje, plokščios raudonos dėmės odoje, plokščias raudonas odos plotas su smulkiais susiliejančiais guzais, išbėrimas, paraudimo plotai ir dėmės odoje, padidėjęs prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, odos paraudimas (eritema), žvynelinė, egzema, kitos odos būklės;
- mėšlungis, raumenų silpnumas, bursitas arba artritas (sąnarių uždegimas, dažnai pasireiškiantis skausmu, tinimu ir (arba) sustingimu), nugaros skausmas, raumenų spazmas, raumenų ir (arba) sąnarių sąstingis;
- kraujas šlapime, nenormaliai dažnas šlapinimasis, nenormalūs šlapimo tyrimo rezultatai (padidėjęs baltymų kiekis šlapime), susilpnėjusi inkstų funkcija, šlapimo takų infekcija;
- skausmas arba nemalonus pojūtis krūtinėje;
- tulžies pūslės arba latako akmenligė;
- padidėjęs skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje (TSH);
- kraujo cheminių rodmenų arba kraujo ląstelių, trombocitų kiekio pokyčiai (nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai);
- inkstų akmenligė;
- sutrikusi erekcija;
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija, neryškus matymas, regėjimo pokytis;
- ūžesys ausyse;
- sloga;
- burnos išopėjimas;
- kasos uždegimas, kurio simptomai yra pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas;
- staigus potraukis šlapintis;
- skausmas;
- negalavimas;
- padidėjęs tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmuo kraujyje;
- užsigavimas (sumušimas);
- lūpų patinimas.

Retai (ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų) pasireiškia šios šalutinės reakcijos:

- raumenų pažeidimas – būklė, kuri retais atvejais gali būti sunki. Tai gali sukelti raumenų sutrikimus, ypač, jeigu tuo pačiu metu jūs blogai jaučiatės ar turite aukštą temperatūrą, juos gali sukelti raumenų suirimas. Nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją, jeigu jaučiate raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą;
- smarkus gilesnių odos sluoksnių patinimas, ypač patinimas apie akis, lyties organuose, rankose, kojose arba liežuvyje; dėl to gali staiga pasunkėti kvėpavimas;
- stiprus karščiavimas su tymams būdingu bėrimu, padidėję limfmazgiai, kepenų padidėjimas, hepatitas (iki kepenų funkcijos nepakankamumo), baltųjų kraujo kūnelių kiekio kraujyje padidėjimas (leukocitozė, su eozinofilija ar be jos);
- įvairaus pobūdžio odos bėrimai (pvz., su baltomis dėmėmis, pūslėmis, pūliais pripildytomis pūslėmis, odos atsiskuoksniaivimu, į tymus panašiu išbėrimu), išplitusi eritema, nekrozė, pūslinis odos ir gleivinės atsiskuoksniaivimas, sukiantis eksfoliacinį bėrimą ir galimą sepsį (Stivenso-Džonsono sindromą / toksinę epidermio nekrolizę);
- nervingumas;
- troškulys;

- svorio sumažėjimas, padidėjęs apetitas, apetito netekimas (anoreksija), nepasiduodantis gydymui;
- mažas kraujo ląstelių (baltųjų ar raudonųjų) skaičius;
- šlapimo kiekio pokyčiai arba sumažėjimas dėl inkstų uždegimo (tubulointerstininis nefritas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- odos pageltimas (gelta);
- šlapimo pūslės infekcija;
- kepenų pažeidimas;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (raumenų pažeidimo rodiklis);
- staigi mirtis dėl širdies sutrikimo;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- depresija;
- sutrikęs miegas;
- skonio pojūčio praradimas;
- deginimo pojūtis;
- vertigo;
- kraujotakos sutrikimas;
- plaučių uždegimas (pneumonija);
- burnos opos; burnos gleivinės uždegimas;
- skrandžio ir žarnų prakiurimas (perforacija);
- rotatorių manžetės sindromas (peties ankštumo sindromas);
- reumatinio pobūdžio daugelio raumenų skausmas (polimialgija);
- karščio pojūtis;
- staigus apakimas dėl akies arterijos užsikimšimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Febuxostat Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Po buteliuko pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Febuxostat Viatris sudėtis

Veiklioji medžiaga yra febeksostatas.

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg arba 120 mg febeksostato.

Pagalbinės medžiagos yra

Tabletės šerdis: laktozė (žr. 2 skyriaus dalį „Sudėtyje yra laktozės ir natrio“), mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hidratuotas koloidinis silicio oksidas, bevandenis koloidinis silicio oksidas, krosopovidonas ir talkas.
Plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), etilceliuliozė, geltonasis geležies oksidas (E172), triacetinas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Febuxostat Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Febuxostat Viatris plėvele dengtos tabletės yra geltonos, kapsulės formos, iš abiejų pusių išgaubtos tabletės. 80 mg tablečių vienoje pusėje yra užrašas „M“, kitoje pusėje – „FX3“. 120 mg tablečių vienoje pusėje yra užrašas „M“, kitoje pusėje – „FX4“.

Febuxostat Viatris 80 mg ir 120 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 14, 28, 42 ir 84 plėvele dengtas tabletes, kalendorinėse lizdinių plokštelių pakuotėse po 28 ir 84 tabletes, ir perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse po 28 x 1 tabletę ir sudėtinėse pakuotėse po 84 plėvele dengtas tabletes dvejose pakuotėse, kurių kiekvienoje yra po 42 plėvele dengtas tabletes.

Febuxostat Viatris 80 mg ir 120 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos plastikiniuose buteliukuose po 28 ir 84 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojas

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Vengrija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Airija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatriis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Lietuva
Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatriis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>