**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Druniler 80 mg apvalkotās tabletes**

**Druniler 120 mg apvalkotās tabletes**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

*Druniler 80 mg apvalkotās tabletes*

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg febuksostata (hemihidrāta veidā) (*febuxostatum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 72,68 mg laktozes (monohidrāta veidā).

*Druniler 120 mg apvalkotās tabletes*

Katra apvalkotā tablete satur 120 mg febuksostata (hemihidrāta veidā) (*febuxostatum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 109,01 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete (tablete).

*Druniler 80 mg apvalkotās tabletes*

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, apvalkotas, kapsulas formas tabletes ar gravējumu “80” vienā pusē un gludas otrā pusē, izmērs 16,5 mm x 7,0 mm.

*Druniler 120 mg apvalkotās tabletes*

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, apvalkotas, kapsulas formas tabletes ar gravējumu “120” vienā pusē un gludas otrā pusē, izmērs 18,5 mm x 9,0 mm.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Druniler ir indicēts hroniskas hiperurikēmijas ārstēšanai, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (arī tad, ja pacientam anamnēzē vai pašlaik ir konstatēti urīnskābes depozīti un (vai) podagrisks artrīts).

*Druniler 120 mg apvalkotās tabletes*

Druniler 120 mg apvalkotās tabletes ir indicētas hiperurikēmijas profilaksei un ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapiju.

Druniler ir indicēts pieaugušajiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Podagra:* Druniler ieteicamā perorālā deva ir 80 mg vienreiz dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Ja pēc 2–4 nedēļām urīnskābes līmenis serumā ir > 6 mg/dl (357 μmol/l), var apsvērt Druniler lietošanu pa 120 mg vienreiz dienā.

Druniler iedarbojas pietiekami ātri, lai pēc divām nedēļām urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt atkārtoti. Ārstēšanas mērķis ir pazemināt urīnskābes koncentrāciju serumā un to uzturēt līmenī, kas zemāks par 6 mg/dl (357 μmol/l).

Ir ieteicama vismaz sešus mēnešus ilga podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Druniler 120 mg apvalkotās tabletes*

Tumora līzes sindroms: Druniler ieteicamā perorālā deva ir 120 mg vienreiz dienā neatkarīgi no ēdienreizēm.

Druniler lietošana jāuzsāk divas dienas pirms citotoksiskās terapijas uzsākšanas un jāturpina vismaz septiņas dienas, tomēr atkarībā no ķīmijterapijas ilguma, un pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, ārstēšanu var paildzināt līdz deviņām dienām.

*Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) šo zāļu efektivitāte un drošums nav pilnībā novērtēts (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

*Aknu darbības traucējumi*

Febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīts.

Podagra: pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Par pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, pieejamā informācija ir ierobežota.

*Druniler 120 mg apvalkotās tabletes*

Tumora līzes sindroms: no piedalīšanās pivotālajā 3. fāzes pētījumā FLORENCE tika izslēgti tikai tie pacienti, kuriem bija smaga aknu mazspēja. Iekļautajiem pacientiem deva, pamatojoties uz aknu darbību, nebija jāpielāgo.

*Pediatriskā populācija*

Febuksostata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Druniler jālieto iekšķīgi, neatkarīgi no ēdienreizēm.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*Kardiovaskulārie traucējumi*

*Hroniskas hiperurikēmijas ārstēšana*

Pacientiem ar nozīmīgām kardiovaskulārām slimībām (piemēram, miokarda infarktu, insultu vai nestabilu stenokardiju) zāļu izstrādes laikā un vienā pēcreģistrācijas pētījumā (CARES) febuksostata lietošanas gadījumā novērots lielāks letālu kardiovaskulāru gadījumu skaits salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu.

Taču turpmākā pēcreģistrācijas pētījumā (FAST) febuksostata lietošana salīdzinājumā ar allopurinola lietošanu nebija saistīta ar biežākiem gan letāliem, gan neletāliem kardiovaskulāriem gadījumiem.

Šī pacientu grupa jāārstē uzmanīgi, pacienti regulāri jākontrolē. Vairāk informācijas par febuksostata lietošanas drošumu saistībā ar kardiovaskulāro sistēmu skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

*Druniler 120 mg apvalkotās tabletes*

*Hiperurikēmijas profilakse un ārstēšana pacientiem ar TLS risku*

Ar Druniler ārstētiem pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju ļaundabīgu asins šūnu audzēju (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma risku) ārstēšanai, klīniski piemērotā veidā jākontrolē sirdsdarbība.

*Alerģija un (vai) paaugstināta jutība pret zālēm*

Pēcreģistrācijas periodā ir apkopoti reti ziņojumi par nopietnām alerģiskām un (vai) paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā dzīvībai bīstamu Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi, akūtu anafilaktisku reakciju un (vai) šoku. Vairumā gadījumu šīs reakcijas radās pirmajā febuksostata lietošanas mēnesī. Dažiem, bet ne visiem no šiem pacientiem bija novēroti nieru darbības traucējumi un (vai) iepriekš bijusi paaugstināta jutība pret allopurinolu. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*), dažos gadījumos kopā ar drudzi un hematoloģiskām, nieru vai aknu patoloģijām.

Pacienti jāinformē par šo parādību pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jākontrolē attiecībā uz alerģijas un (vai) paaugstinātas jutības reakciju simptomiem (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja rodas nopietnas alerģiskas un (vai) paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms, ārstēšana ar febuksostatu nekavējoties jāpārtrauc, jo šo zāļu lietošanas agrīna pārtraukšana ir saistīta ar labāku prognozi. Ja pacientam ir attīstījušās alerģiskas un(vai) paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms un akūta anafilaktiska reakcija vai šoks, viņš vairs nekad nedrīkst atsākt febuksostata lietošanu.

*Akūtas podagras lēkmes (podagras uzliesmojumi)*

Febuksostata terapiju nav atļauts uzsākt, kamēr nav pilnībā pārgājusi akūta podagras lēkme. Podagras uzliesmojumi ir iespējami terapijas sākumā, jo serumā mainās urīnskābes līmenis, izraisot urātu mobilizāciju no izgulsnējumiem audos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Uzsākot febuksostata terapiju, ir ieteicama vismaz sešus mēnešus ilga uzliesmojumu profilakse ar NPL vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja podagras uzliesmojums rodas febuksostata terapijas laikā, tā nav jāpārtrauc. Vienlaicīgi jāārstē podagras uzliesmojums, nozīmējot konkrētajam pacientam piemērotu terapiju. Nepārtraukta febuksostata terapija mazina podagras uzliesmojumu biežumu un intensitāti.

*Ksantīna izgulsnēšanās*

Pacientiem, kuru organismā ir ievērojami paātrinājusies urātu veidošanās (piemēram, ļaundabīgas slimības un tās ārstēšanas vai Leša-Nihana sindroma dēļ), ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var paaugstināties tā, lai būtu iespējama izgulsnēšanās urīnceļos.

*Druniler 120 mg*

Minētā parādība nav novērota pivotālā klīniskā pētījumā par febuksostata lietošanu tumora līzes sindroma gadījumā.

Tā kā nav iegūta pieredze par febuksostata lietošanu pacientiem ar Leša-Nihana sindromu, tā nav ieteicama.

*Merkaptopurīns/azatioprīns*

Febuksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo febuksostata izraisīta ksantīnoksidāzes inhibīcija var paaugstināt merkaptopurīna/azatioprīna koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt smagu toksicitāti.

Ja no kombinācijas lietošanas nav iespējams izvairīties, ieteicams samazināt merkaptopurīna/azatioprīna devu līdz 20% vai mazāk no iepriekš parakstītās devas, lai izvairītos no iespējamas hematoloģiskas ietekmes (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti stingri jāuzrauga un merkaptopurīna/azatiroprīna deva pēc tam jāpielāgo, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes reakcijas un potenciāli toksiskās ietekmes sākuma novērtējumu.

*Orgānu transplantātu recipienti*

Tā kā nav pieredzes par orgānu transplantātu recipientiem, febuksostata lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Teofilīns*

Vienlaicīga febuksostata 80 mg devu un vienreizējas teofilīna 400 mg devas lietošana veseliem brīvprātīgajiem nav izraisījusi nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Febuksostata 80 mg devas var lietot pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar teofilīnu, neradot risku, ka plazmā paaugstināsies teofilīna līmenis.

Dati par febuksostata 120 mg devu lietošanu nav pieejami.

*Aknu darbības traucējumi*

3. fāzes klīnisko pētījumu apvienotie rezultāti liecina, ka 5 % ar febuksostatu ārstēto pacientu ir novērotas nelielas aknu darbības analīžu rezultātu novirzes. Pirms uzsākt febuksostata terapiju un arī vēlāk, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, ir ieteicamas periodiskas pacientu aknu darbības pārbaudes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Vairogdziedzera darbības traucējumi*

Pētījumu ilgtermiņa nemaskētajās pagarinājuma fāzēs 5,5 % ar febuksostatu ilgstoši ārstēto pacientu ir novērots paaugstināts TSH līmenis (>5,5 µSV/ml). Ja febuksostats tiek lietots pacientiem ar vairogdziedzera darbības pārmaiņām, jāievēro piesardzība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Druniler satur laktozi*

Febuksostata tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

*Druniler satur nātriju*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*Merkaptopurīns/azatioprīns*

Tā kā febuksostata darbības mehānisms ir saistīts ar ksantīnoksidāzes (*XO*) inhibīciju, vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Febuksostata izraisītas *XO* inhibīcijas dēļ var paaugstināties šo zāļu koncentrācija plazmā, izraisot to mielotoksicitāti.

Lietojot vienlaicīgi ar febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20% vai mazāk no iepriekš parakstītās devas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Piedāvātās devas pielāgošanas atbilstību, pamatojoties uz žurkām veikto pirmsklīnisko datu modelēšanas un simulācijas analīzi, apstiprināja klīniskā zāļu-zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma tikai 100 mg azatioprīna vai samazinātu azatioprīna devu (25 mg) kombinācijā ar febuksostatu (40 vai 120 mg).

Febuksostata mijiedarbība ar citiem citotoksiskajiem ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem nav pētīta.

Druniler 80 mg: dati par febuksostata lietošanas drošumu citas citotoksiskas terapijas laikā nav pieejami.

Druniler 120 mg: pivotālā pētījumā par tumora līzes sindromu pacientiem, kuri saņēma vairākas ķīmijterapijas shēmas, arī monoklonālās antivielas, tika lietotas febuksostata 120 mg dienas devas, tomēr zāļu savstarpējā mijiedarbība vai zāļu mijiedarbība ar slimību šajā pētījumā netika vērtēta, tādēļ nav izslēdzama iespējamība, ka var notikt mijiedarbība ar jebkurām vienlaicīgi lietotajām citotoksiskajām zālēm.

*Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti*

Pierādīts, ka *in vitro* febuksostats vāji inhibē CYP2C8. Pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga febuksostata 120 mg devu (vienreiz dienā) un vienreizējas perorālas rosiglitazona 4 mg devas lietošana neietekmēja rosiglitazona un tā metabolīta N-demetilrosiglitazona farmakokinētiku. Tas nozīmē, ka *in vivo* febuksostats nav enzīma CYP2C8 inhibitors un ka vienlaicīgas febuksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas laikā nav paredzams, ka būs jebkādā veidā jāpielāgo šo aktīvo vielu devas.

*Teofilīns*

Ar veseliem brīvprātīgajiem ir noticis febuksostata mijiedarbības pētījums, lai vērtētu, vai *XO* inhibīcija var paaugstināt cirkulējošā teofilīna līmeni, kā tas aprakstīts pēc citu *XO* inhibitoru lietošanas. Šī pētījuma rezultāti ir parādījuši, ka vienlaicīga febuksostata 80 mg devu (vienreiz dienā) un vienreizējas teofilīna 400 mg devas lietošana neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai drošumu, tādēļ netiek ieteikts ievērot īpašu piesardzību, vienlaicīgi lietojot febuksostata 80 mg devas un teofilīnu. Dati par febuksostata 120 mg devu lietošanu nav pieejami.

*Naproksēns un citi glikuronizēšanās inhibitori*

Febuksostata metabolisms ir atkarīgs no uridīna-glikuronozila transferāzes (UGT) grupas enzīmiem, tādēļ teorētiski zāles, kas inhibē glikuronizēšanos, piemēram, NPL un probenecīds, var ietekmēt febuksostata elimināciju. Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga febuksostata un naproksēna 250 mg devu (divreiz dienā) lietošana bija saistīta ar febuksostata iedarbības intensitātes palielināšanos (cmax paaugstinājās par 28 %, AUC palielinājās par 41 %, un t1/2 palielinājās par 26 %). Klīniskajos pētījumos vienlaicīga naproksēna vai citu NPL/COX-2 inhibitoru lietošana nebija saistīta ne ar kādu klīniski nozīmīgu nevēlamo blakusparādību sastopamības palielināšanos.

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, un šo zāļu devas nav jāpielāgo.

*Glikuronizēšanās induktori*

Spēcīgi UGT grupas enzīmi var pastiprināt febuksostata metabolismu un mazināt febuksostata efektivitāti, tādēļ 1–2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizēšanās induktora lietošanas uzsākšanas ir ieteicams uzraudzīt urīnskābes līmeni serumā, turpretim induktora lietošanas pārtraukšana var paaugstināt febuksostata līmeni plazmā.

*Kolhicīns/indometacīns/hidrohlortiazīds/varfarīns*

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, un nav jāpielāgo febuksostata vai vienlaicīgi lietoto aktīvo vielu devas.

Febuksostata deva nav jāpielāgo, vienlaicīgi lietojot hidrohlortiazīdu.

Lietojot vienlaicīgi ar febuksostatu, nav jāpielāgo varfarīna deva. Febuksostata (pa 80 mg vai 120 mg vienreiz dienā) lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu veselu brīvprātīgo organismā nav izraisījusi varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas. Vienlaicīgi lietots febuksostats nav izraisījis arī INR vai VII faktora aktivitātes pārmaiņas.

*Dezipramīns/CYP2D6 substrāti*

Pierādīts, ka *in vitro* febuksostats vāji inhibē CYP2D6. Pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem vienreiz dienā lietotas febuksostata 120 mg devas izraisīja CYP2D6 substrāta dezipramīna AUC palielināšanos par vidēji 22 %, un tas liecina, ka febuksostats *in vivo* var vāji inhibēt enzīmu CYP2D6, tādēļ vienlaicīgas febuksostata un citu CYP2D6 substrātu lietošanas laikā nav paredzams, ka būs jebkādā veidā jāpielāgo šo aktīvo vielu devas.

*Antacīdie līdzekļi*

Pierādīts, ka vienlaicīga magnija un alumīnija hidroksīdus saturoša antacīda līdzekļa perorāla lietošana par aptuveni vienu stundu aizkavē febuksostata uzsūkšanos un par 32 % pazemina tā cmax, tomēr būtiskas AUC pārmaiņas nav novērotas, tādēļ febuksostatu drīkst lietot neatkarīgi no antacīdo līdzekļu lietošanas.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

*Grūtniecība*

Dati par ļoti ierobežotu skaitu febuksostata iedarbībai pakļautu grūtniecību neliecina par nevēlamu ietekmi uz grūtniecību un augļa vai jaundzimušā veselību. Ar dzīvniekiem notikušo pētījumu rezultāti neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūsnību, embrija/augļa attīstību vai atnešanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēkam iespējamais risks nav zināms. Grūtniecības laikā lietot febuksostatu nav atļauts.

*Barošana ar krūti*

Nav zināms, vai febuksostats cilvēkam izdalās mātes pienā. Ar dzīvniekiem notikušajos pētījumos ir novērota šīs aktīvās vielas izdalīšanās mātītes pienā un zīdīto mazuļu attīstības traucējumi. Nav iespējams izslēgt risku zīdainim. Barošanas ar krūti periodā lietot febuksostatu nav atļauts.

*Fertilitāte*

Ar dzīvniekiem notikušajos reprodukcijas pētījumos nav novērots, ka līdz 48 mg/kg dienas devas būtu izraisījušas no saņemtās devas lieluma atkarīgu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Febuksostata ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Febuksostata lietošanas laikā ir ziņots par miegainību, reiboni, parestēzijām un redzes miglošanos. Kamēr pacienti nav pamatoti pārliecināti par to, ka Druniler lietošana neizraisa nevēlamu ietekmi uz viņu funkcionālajām spējām, pirms transportlīdzekļa vadīšanas, mehānismu apkalpošanas vai potenciāli bīstamām darbībām viņiem jāievēro piesardzība.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

*Drošuma īpašību apkopojums*

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos (4072 pētāmās personas, kuras ārstētas ar vismaz vienu devu (no 10 mg līdz 300 mg)), pēcreģistrācijas drošuma pētījumos (FAST pētījumā: 3001 pētāmā persona, kura ārstēta ar vismaz vienu devu (no 80 mg līdz 120 mg) un pēcreģistrācijas pieredzē ir podagras uzliesmojumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums, izsitumi, nieze, locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē, tūska un nogurums. Lielākoties šīs nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos ir novērotas febuksostata izraisītas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, turklāt dažas no tām ir bijušas saistītas ar sistēmiskiem simptomiem, un reti

novēroti pēkšņas kardiālas nāves gadījumi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk ir uzskaitītas ar febuksostatu ārstētajiem pacientiem bieži (≥ 100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100) un reti (≥ 1/10 000 līdz < 1000) novērotās nevēlamās blakusparādības.

*Druniler 120 mg*

Biežuma novērtējuma pamatā ir pētījumu un pēcreģistrācijas novērojumu rezultāti par podagras slimniekiem.

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

*1. tabula.* Podagras slimniekiem *novērotās nevēlamās blakusparādības saskaņā ar apvienotajiem ilgstošu 3. fāzes pētījumu pagarinājumu,* *pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumu datiem*

|  |  |
| --- | --- |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | RetiPancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze\*, anēmija# |
| Imūnās sistēmas traucējumi | RetiAnafilaktiska reakcija\*, zāļu izraisīta paaugstināta jutība\* |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi | RetākPaaugstināta vairogdziedzeri stimulējošā hormona koncentrācija asinīs, hipotireoze# |
| Acu bojājumi | RetākNeskaidra redzeRetiTīklenes artērijas aizsprostojums# |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Bieži\*\*\*Podagras uzliesmojumiRetākCukura diabēts, hiperlipidēmija, vājāka ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanāsRetiĶermeņa masas samazināšanās, ēstgribas pastiprināšanās, anoreksija |
| Psihiskie traucējumi | RetākSamazināta dzimumtieksme, bezmiegsRetiNervozitāte, nomākts garastāvoklis#, miega traucējumi# |
| Nervu sistēmas traucējumi | BiežiGalvassāpes, reibonisRetākParestēzijas, hemiparēze, miegainība, letarģija#, garšas sajūtas pārmaiņas, hipoestēzija, hiposmijaRetiAgeizija#, dedzinoša sajūta# |
| Ausu un labirinta bojājumi | RetākTroksnis ausīsRetiVertigo# |
| Sirds funkcijas traucējumi | RetākPriekškambaru mirgošana, sirdsklauves, EKG novirzes. 120 mg Hisa kūlīša kreisā zara blokāde (skatīt apakšpunktu “tumora līzes sindroms”), sinusa tahikardija (skatīt apakšpunktu “tumora līzes sindroms”), aritmija#RetiPēkšņa kardiāla nāve\* |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | RetākHipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi. 120 mg Asiņošana (skatīt apakšpunktu “tumora līzes sindroms”)RetiCirkulators kolapss# |
| Elpošanas sistēmas traucējumi | BiežiDispnojaRetākBronhīts, augšējo elpceļu infekcija, dziļo elpceļu infekcijas#, klepus, rinoreja#RetiPneimonija# |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Bieži Caureja\*\*, slikta dūšaRetākSāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā#, vēdera pūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība, vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģa-zarnu traktā, čūlas mutes dobumā,lūpu pietūkums#, pankreatītsRetiKuņģa-zarnu trakta perforācija#, stomatīts# |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | BiežiAknu darbības patoloģiskas pārmaiņas\*\*RetākŽultsakmeņiRetiHepatīts, dzelte\*, aknu bojājums\*, holecistīts# |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | BiežiIzsitumi (arī dažādas retāk aprakstītas izsitumu formas, skatīt turpmāk), niezeRetākDermatīts, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petēhijas, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, hiperhidroze, alopēcija, ekzēma#, eritēma, svīšana naktī#, psoriāze#, niezoši izsitumi#RetiToksiska epidermas nekrolīze\*, Stīvensa-Džonsona sindroms\*, angioedēma\*, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem\*, ģeneralizēti izsitumi\*(ļoti izteikti), eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulāri izsitumi, pustulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, masaliņu veida izsitumi |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | BiežiLocītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē#RetākArtrīts, skeleta muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu stīvums, bursīts, locītavu pietūkums#, muguras sāpes#, skeleta muskuļu stīvums#, locītavu stīvumsRetiRabdomiolīze\*, rotatoru manžetes sindroms#, reimatiskapolimialģija# |
| Nieru un urīna izvades sistēmas traucējumi | RetākNieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija, neatliekama urinācijas tieksme, urīnceļu infekcija#RetiTubulointersticiāls nefrīts\* |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | RetākErektilā disfunkcija |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | BiežiTūska, nespēksRetākSāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes#,savārgums#RetiSlāpes, karstuma sajūta# |
| Izmeklējumi | RetākPaaugstināts amilāzes līmenis asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, paaugstināts kreatīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, hematokrīta samazināšanās, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts kālija līmenis asinīs, paaugstināts INR#RetiPaaugstināts glikozes līmenis asinīs, aktivētā parciālā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs\* |
| Traumas, saindēšanās un armanipulācijām saistītaskomplikācijas | RetākSasitums# |

\* Pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības

\*\* Apvienotie 3. fāzes pētījumu rezultāti liecina, ka ar kolhicīnu vienlaicīgi ārstētiem pacientiem biežāk ir novērota ārstēšanas izraisīta neinfekcioza caureja un aknu darbības analīžu rezultātu novirzes

\*\*\* Informāciju par podagras uzliesmojumu sastopamību atsevišķo 3. fāzes randomizēto kontrolēto pētījumu laikā skatīt 5.1. apakšpunktā.

# Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības, kas iegūtas pēcreģistrācijas drošuma pētījumos.

*Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

Pēcreģistrācijas periodā ir novērotas retas nopietnas febuksostata izraisītas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiska reakcija/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze ir raksturīga ar progresējošiem ādas izsitumiem un pūslīšu veidošanos vai gļotādu bojājumiem un acu kairinājumu. Febuksostata izraisītās paaugstinātās jutības reakcijas var būt saistītas ar tādiem simptomiem kā ādas reakcijas ar infiltrētiem makulopapulāriem izsitumiem, ģeneralizētiem vai eksfoliatīviem izsitumiem, ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas patoloģijas, piemēram, trombocitopēnija, un eozinofilija, viena vai vairāku orgānu darbības traucējumi (aknu un nieru darbības traucējumi, tai skaitā tubulointersticiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Drīz pēc terapijas sākuma vai pirmo terapijas mēnešu laikā bieži ir novēroti podagras uzliesmojumi, bet vēlāk tie ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras uzliesmojumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Druniler 120 mg*

Tumora līzes sindroms

*Drošuma profila kopsavilkums*

Pivotālā, randomizētā, dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā FLORENCE (FLO-01), kura laikā febuksostats tika salīdzināts ar allopurinolu (346 pacienti saņēma ķīmijterapiju ļaundabīgu hematoloģisku slimību ārstēšanai, un viņiem bija vidēji liels līdz liels TLS risks), nevēlamas blakusparādības bija tikai 22 pacientiem (6,4 %), proti, pa 11 pacientiem (6,4 %) katrā terapijas grupā. Vairumā gadījumu nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas.

Kopumā pētījumā FLORENCE papildus jau iegūtajai pieredzei par febuksostata lietošanu podagras slimniekiem nav atklātas nekādas specifiskas drošuma problēmas. Izņēmums ir trīs turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības (uzskaitītas 1. tabulā iepriekš).

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Hisa kūlīša kreisā zara blokāde, sinusa tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: asiņošana

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](https://www.zva.gov.lv/)

**4.9. Pārdozēšana**

Pēc pārdozēšanas pacientiem ir nepieciešama simptomātiska un uzturoša terapija.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējošas zāles, ATĶ kods: M04AA03.

Darbības mehānisms

Urīnskābe ir cilvēka organismā notiekošā purīna metabolisma galaprodukts, un tā veidojas hipoksantīna → ksantīna → urīnskābes kaskādes laikā. Abas šīs transformācijas stadijas katalizē ksantīnoksidāze (*XO*). Febuksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina, selektīvi inhibējot *XO* un tā pazeminot urīnskābes līmeni serumā. Febuksostats ir spēcīgs, purīnu grupai nepiederošs selektīvs *XO* (*NP-SIXO*) inhibitors, kam *in vitro* inhibīciju raksturojošā Ki vērtība ir < 1 nm. Pierādīts, ka febuksostats spēcīgi inhibē gan oksidēto, gan reducēto *XO* formu. Terapeitiskā koncentrācijā febuksostats neinhibē citus ar purīna vai pirimidīna metabolismu saistītos enzīmus, proti, guanīndeamināzi, hipoksantīnguanīnfosforiboziltransferāzi, orotātfosforiboziltransferāzi, orotidīnmonofosfātdekarboksilāzi vai purīna nukleozīdfosforilāzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Podagra*

Febuksostata efektivitāte ir pierādīta trijos pivotālos 3. fāzes pētījumos (divos pivotālajos pētījumos *APEX* un *FACT*, kā arī turpmāk aprakstītajā papildpētījumā *CONFIRMS*), kuros piedalījās 4101 hiperurikēmijas un podagras slimnieks. Visos pivotālajos 3. fāzes pētījumos tika novērots, ka salīdzinājumā ar allopurinolu febuksostats spēja iedarbīgāk pazemināt un uzturēt pazeminātu urīnskābes līmeni serumā. Pētījumos *APEX* un *FACT* primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem pēdējos trijos mēnešos urīnskābes līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. fāzes papildpētījumā *CONFIRMS*, kura rezultāti kļuva pieejami pēc pirmās febuksostata reģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl. Šajos pētījumos nebija iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Pētījums* APEX*:* ar allopurinolu un placebo kontrolētais febuksostata efektivitātes pētījums *APEX* bija 28 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts 3. fāzes daudzcentru pētījums. Tika randomizēti 1072 pacienti, no kuriem 134  saņēma placebo, 267 vienreiz dienā saņēma febuksostata 80 mg devas, 269 vienreiz dienā saņēma febuksostata 120 mg devas un 134 vienreiz dienā saņēma febuksostata 240 mg devas, bet pārējie pacienti saņēma allopurinolu (258 pacienti, kuriem sākotnējais kreatinīna līmenis serumā bija ≤ 1,5 mg/dl, vienreiz dienā saņēma 300 mg allopurinola, bet 10 pacientu, kam sākotnējais kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5–≤2,0 mg/dl, vienreiz dienā saņēma 100 mg allopurinola). Febuksostata 240 mg devas tika lietotas tā drošuma vērtēšanai (šāda deva ir divreiz lielāka par maksimālo ieteicamo devu).

Pētījumā *APEX* tika novērots, ka gan 80 mg, gan 120 mg vienreiz dienā lietotas febuksostata devas ir statistiski nozīmīgi iedarbīgākas par konvencionālajām allopurinola 300 mg (n = 258) vai 100 mg (n = 10) devām, kas tika lietotas, lai urīnskābes līmeni serumā pazeminātu līdz < 6 mg/dl jeb 357 µmol/l (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

*Pētījums FACT:* ar allopurinolu kontrolētais febuksostata efektivitātes pētījums *FACT* bija 52 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts 3. fāzes daudzcentru pētījums. Tika randomizēti 760 pacienti, no kuriem 256 vienreiz dienā saņēma febuksostata 80 mg devas, 251 vienreiz dienā saņēma febuksostata 120 mg devas, un 253 vienreiz dienā saņēma allopurinola 300 mg devas.

Pētījumā *FACT* tika novērots, ka gan 80 mg, gan 120 mg vienreiz dienā lietotas febuksostata devas ir statistiski nozīmīgi iedarbīgākas par konvencionālajām allopurinola 300 mg devām, kas tika lietotas, lai urīnskābes līmeni serumā pazeminātu līdz < 6 mg/dl jeb 357 µmol/l un tas nekļūtu augstāks.

Primārie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir apkopoti 2. tabulā.

**2. tabula.**

**To pacientu daļa, kuriem urīnskābes līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)**

**Trīs pēdējās ikmēneša vizītes**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Pētījums | Febuksostats80 mg vienreiz dienā | Febuksostats120 mg vienreiz dienā | Allopurinols 300 mg/100 mg vienreiz dienā1 |
| *APEX*(28 nedēļas) | 48 %\*(n = 262) | 65 %\*, #(n = 269) | 22 %(n = 268) |
| *FACT*(52 nedēļas) | 53 %\*(n = 255) | 62 %\*(n = 250) | 21 %(n = 251) |
| Apvienotierezultāti | 51 %\*(n = 517) | 63 %\*, #(n = 519) | 22 %(n = 519) |
| 1Analīzes nolūkiem rezultāti par 10 pacientiem, kuri vienreiz dienā saņēma 100 mg devas (šo pacientu serumā kreatinīna līmenis bija > 1,5–≤2,0 mg/dl), un 509 pacientiem, kuri vienreiz dienā saņēma 300 mg devas, tika apvienoti.\* p < 0,001, salīdzinot ar allopurinolu; #p < 0,001, salīdzinot ar 80 mg devu lietošanu |

Febuksostats spēja strauji un noturīgi pazemināt urīnskābes līmeni serumā. Serumā esošās urīnskābes līmeņa pazemināšanās līdz < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) tika novērota ne vēlāk kā 2. nedēļā un saglabājās visā terapijas laikā. Visās divu pivotālo 3. fāzes pētījumu terapijas grupās novērotais vidējais urīnskābes līmenis serumā laika gaitā ir parādīts 1. attēlā.



Piebilde: 509 pacienti vienreiz dienā saņēma 300 mg allopurinola. 10 pacientu, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija >1,5–< 2,0 mg/dl, vienreiz dienā saņēma 100 mg allopurinola (10 no 268 pacientiem, kuri piedalījās pētījumā *APEX*). Febuksostata drošuma vērtēšanai tika lietotas febuksostata 240 mg devas (tās ir divreiz lielākas par ieteicamo maksimālo devu).

Pētījums *CONFIRMS* bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu febuksostata 40 mg un 80 mg devu lietošanas drošumu un efektivitāti podagras un hiperurikēmijas slimniekiem, šo zāļu lietošanu salīdzinot ar allopurinola 200 mg vai 300 mg devu lietošanu. No 2269 randomizētajiem pacientiem 757 vienreiz dienā saņēma febuksostata 40 mg devas, 756 vienreiz dienā saņēma febuksostata 80 mg devas, un 756 vienreiz dienā saņēma allopurinola 200 mg vai 300 mg devas. Vismaz 65 % pacientu bija viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30–89 ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāta podagras uzliesmojumu profilakse.

To pacientu, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), daļa 40 mg febuksostata, 80 mg febuksostata un 300/200 mg allopurinola devu grupās bija attiecīgi 45 %, 67 % un 42 %.

*Primārais mērķa kritērijs to pacientu apakšgrupā, kuriem bija nieru darbības traucējumi*

Pētījumā *APEX* tika vērtēta febuksostata efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (t. i., pacientiem, kuriem sākotnējais kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5–≤ 2,0 mg/dl). Allopurinola lietošanai randomizētajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tā maksimālā deva bija 100 mg dienā. Vienreiz dienā lietojot febuksostata 80 mg, 120 mg vai 240 mg devas, primārais efektivitātes mērķa kritērijs tika sasniegts attiecīgi 44 %, 45 % un 60 % pacientu salīdzinājumā ar 0 % pacientu vienreiz dienā lietotas allopurinola 100 mg devas vai placebo grupā.

Veseliem brīvprātīgajiem neatkarīgi no viņu nieru darbības netika novērota klīniski nozīmīga serumā esošās urīnskābes koncentrācijas procentuālās samazināšanās atšķirība (personām ar normālu nieru darbību un personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem urīnskābes koncentrācija serumā pazeminājās par attiecīgi 58 % un 55 %).

Pētījuma *CONFIRMS* laikā saskaņā ar prospektīvi definētiem parametriem tika analizēti dati, kas iegūti par pacientiem ar podagru un nieru darbības traucējumiem. Analīzes rezultāti parādīja, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65 % pētīto pacientu) febuksostats urīnskābes līmeni līdz < 6 mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk nekā allopurinola 300 mg vai 200 mg devas.

*Primārais mērķa kritērijs to pacientu apakšgrupā, kuriem urīnskābes koncentrācija serumā bija ≥ 10 mg/dl*

Aptuveni 40 % pacientu (pētījuma *APEX* un *FACT* dalībnieku apvienotajā grupā) urīnskābes sākotnējā koncentrācija serumā bija ≥ 10 mg/dl. Šajā apakšgrupā, vienreiz dienā lietojot febuksostata 80 mg, 120 mg vai 240 mg devas, primārais efektivitātes mērķa kritērijs (pēdējo triju vizīšu laikā konstatētā urīnskābes koncentrācija serumā < 6,0 mg/dl) tika sasniegts attiecīgi 41 %, 48 % un 66 % pacientu salīdzinājumā ar 9 % pacientu vienreiz dienā lietoto allopurinola 300 mg vai 100 mg devu grupā un 0 % pacientu placebo grupā.

Pētījumā *CONFIRMS* to pacientu, kuriem urātu sākotnējā koncentrācija serumā bija  10 mg/dl un kuri sasniedza primāro efektivitātes mērķa kritēriju (urīnskābes koncentrāciju serumā < 6,0 mg/dl pēdējās vizītes laikā), daļa grupā, kas tika ārstēta ar vienreiz dienā lietojamām febuksostata 40 mg vai 80 mg devām vai vienreiz dienā lietojamām allopurinola 300 mg vai 200 mg devām, bija attiecīgi 27 % (66/249), 49 % (125/254) un 31 % (72/230).

*Klīniskie iznākumi: to pacientu daļa, kuriem jāārstē podagras uzliesmojums*

Pētījums *APEX*: astoņas nedēļas ilgajā profilakses periodā febuksostata 120 mg devu terapijas grupas pacientu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojums, daļa (36 %) bija lielāka nekā febuksostata 80 mg devu (28 %), allopurinola 300 mg devu (23 %) un placebo (20 %) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un ar laiku atkal pakāpeniski samazinājās. 8.–28. nedēļai podagras uzliesmojumi tika ārstēti 46–55 % pacientu. Pētījuma pēdējās četrās nedēļās (24.–28. nedēļā) podagras uzliesmojumi bija 15 % febuksostata 80 mg un 120 mg devas, 14 % allopurinola 300 mg devas un 20 % placebo saņēmušo pacientu.

Pētījums *FACT*: astoņas nedēļas ilgajā profilakses periodā febuksostata 120 mg devu terapijas grupas pacientu, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojums, daļa (36 %) bija lielāka nekā febuksostata 80 mg devu (22 %) un allopurinola 300 mg devu (23 %) grupā. Pēc astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un ar laiku atkal samazinājās (8.–52. nedēļā podagras uzliesmojumi tika ārstēti 64 % un 70 % pacientu). Pētījuma pēdējās četrās nedēļās (49.–52. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 6–8 % febuksostata 80 mg un 120 mg devu un 11 % allopurinola 300 mg devu saņēmēju.

Pētījumos *APEX* un *FACT* to pacientu daļa, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi, grupās, kas pētījuma perioda pēdējās 32 nedēļās (laikā no 20.–24. nedēļas līdz 49.–52. nedēļai) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sasniedza serumā esošo urātu vidējo līmeni < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl vai < 4,0 mg/dl, bija skaitliski mazāka nekā grupā, kas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sasniedza serumā esošo urātu līmeni ≥ 6,0 mg/dl.

Pētījumā *CONFIRMS* to pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēneša beigām bija jāārstē podagras uzliesmojumi, procentuālā daļa febuksostata 80 mg devu un allopurinola grupā bija attiecīgi 31 % un 25 %. Febuksostata 80 mg un 40 mg devu grupās neatšķīrās to pacientu daļa, kuriem bija jāārstē podagras uzliesmojumi.

*Ilgstošie nemaskētie pētījumu pagarinājumi*

Pētījums *EXCEL* (C02-021) bija trīs gadus ilgs, nemaskēts, randomizēts, ar allopurinolu kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījumu pagarinājums, lai noteiktu lietošanas drošumu pacientiem, kuri bija pabeiguši piedalīšanos 3. fāzes pamatpētījumos *APEX* vai *FACT*. Pavisam tika iekļauti 1086 pacienti, no kuriem 649 vienreiz dienā saņēma febuksostata 80 mg devas, 292 vienreiz dienā saņēma febuksostata 120 mg devas un 145 vienreiz dienā saņēma allopurinola 300 mg vai 100 mg devas. Aptuveni 69 % pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas urīnskābes līmenis serumā bija > 6,0 mg/dl, no pētījuma tika izslēgti.

Urātu līmenis serumā laika gaitā nemainījās, t. i., 91 % un 93 % pacientu, kuri sākumā tika ārstēti ar attiecīgi 80 mg un 120 mg febuksostata devām, pēc 36 mēnešiem urīnskābes līmenis serumā bija < 6 mg/dl.

Trijos gados iegūtie dati liecināja par podagras uzliesmojumu sastopamības samazināšanos, un 16.–24. un 30.–36. mēnesī uzliesmojumi bija jāārstē mazāk nekā 4 % pacientu (t. i., uzliesmojumi nebija jāārstē vairāk nekā 96 % pacientu).

46 % un 38 % pacientu, kuri saņēma galīgo terapiju ar vienreiz dienā lietojamām attiecīgi 80 mg vai 120 mg febuksostata devām, laikā starp terapijas sākumu un pēdējo vizīti pilnīgi izzuda primāri palpējamie sāļu izgulsnējumi.

Pētījums *FOCUS* (*TMX-01-005*) bija piecus gadus ilgs nemaskēts 2. fāzes daudzcentru pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu febuksostata lietošanu pētījumā *TMX-00-004*. Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā vienreiz dienā saņēma pa 80 mg febuksostata. 62 % pacientu serumā esošās urīnskābes koncentrācijas uzturēšanai < 6 mg/dl līmenī deva nebija jāpielāgo, bet 38 % pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Pēc visu febuksostata devu lietošanas to pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), bija lielāka par 80 % (81–100 %).

3. fāzes klīniskajos pētījumos 5 % ar febuksostatu ārstēto pacientu tika novērotas vieglas aknu darbības analīžu rezultātu novirzes, un to sastopamība bija līdzīga tai, par kādu ziņots pēc allopurinola lietošanas (4,2 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ilgtermiņa pētījumu nemaskētajās pagarinājumu fāzēs 5,5 % ar febuksostatu un 5,8 % ar allopurinolu ilgstoši ārstēto pacientu ir novērots paaugstināts *TSH* līmenis (>5,5 µSV/ml; skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Druniler 120 mg*

*Tumora līzes sindroms*

Febuksostata efektivitāte un drošums saistībā ar profilaksi un ārstēšanu tumora līzes sindroma gadījumā ir vērtēta pētījumā FLORENCE (FLO-01). Tika novērots, ka salīdzinājumā ar allopurinolu febuksostats urātu līmeni pazemina iedarbīgāk un straujāk.

Pētījums FLORENCE bija 1:1 randomizēts, dubultmaskēts, pivotāls 3. fāzes pētījums, lai salīdzinātu febuksostata 120 mg devu lietošanu vienreiz dienā un allopurinola 200–600 mg dienas devu lietošanu (allopurinola vidējā dienas deva ± standartnovirze bija 349,7 ± 112,90 mg), lai kontrolētu urīnskābes līmeni serumā. Piemērotajiem pacientiem bija jābūt allopurinola terapijas kandidātiem vai arī viņi nedrīkstēja būt saņēmuši rasburikāzi. Primārie mērķa kritēriji bija serumā esošās urīnskābes laukums zem līknes (AUC sUA1–8) un serumā esošā kreatinīna līmeņa pārmaiņas pētījuma 1–8. dienā.

Kopā tika iekļauti 346 pacienti ar ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām, kuri saņēma ķīmijterapiju un kuriem bija mērens vai liels tumora līzes sindroma risks. Lietojot febuksostatu, AUC sUA1–8 vidējā vērtība bija ievērojami mazāka (514,0 ± 225,71 salīdzinājumā ar 708,0 ± 234,42; mazāko kvadrātu vidējā atšķirība –196,794; 95 % ticamības intervālā –238,600 līdz –154,988; p < 0,0001), turklāt febuksostata grupā jau pēc terapijas 24. stundas un jebkurā laikā arī vēlāk vidējais urīnskābes līmenis serumā bija ievērojami zemāks. Febuksostata un allopurinola grupā netika novērotas nozīmīgas serumā esošā kreatinīna vidējā līmeņa % pārmaiņas (attiecīgi –0,83 ± 26,98 salīdzinājumā ar –4,92 ± 16,70; mazāko kvadrātu vidējā atšķirība 4,0970; 95 % ticamības intervālā –0,6467 līdz 8,8406; p = 0,0903). Saistībā ar sekundārajiem mērķa kritērijiem febuksostata un allopurinola grupās netika novērotas būtiskas laboratoriski noteikta TLS sastopamības atšķirības (bija attiecīgi 8,1 % un 9,2 % gadījumu), relatīvais risks – 0,875 (95 % ticamības intervālā 0,4408–1,7369; p = 0,8488), ne arī klīniska TLS sastopamības atšķirības (bija attiecīgi 1,7 % un 1,2 % gadījumu), relatīvais risks – 0,994 (95 % ticamības intervālā 0,9691–1,0199; p = 1,0000). Febuksostata un allopurinola grupā kopējā zāļu izraisīto pazīmju un simptomu un nevēlamo blakusparādību sastopamība bija attiecīgi 67,6 % salīdzinājumā ar 64,7 % un 6,4 % salīdzinājumā 6,4 % gadījumu. Pētījumā FLORENCE tika novērots, ka salīdzinājumā ar allopurinolu febuksostats pacientiem, kuriem bija nozīmētas šīs zāles, palīdzēja labāk kontrolēt urīnskābes līmeni serumā. Dati par febuksostata un rasburikāzes salīdzināšanas rezultātiem pašlaik nav pieejami. Nav noteikta febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar akūtu smagu TLS, piemēram, pacientiem, kuri nesekmīgi ārstēti ar citām urātu līmeni pazeminošām zālēm.

*Pēcreģistrācijas ilgtermiņa pētījumi*

Pētījums CARES bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, vismaz līdzvērtīgas

efektivitātes pētījums, kurā salīdzināja KV iznākumus, lietojot febuksostatu un allopurinolu

podagras slimniekiem, kuriem anamnēzē bija kāda no nozīmīgām KV slimībām, tai skaitā MI,

hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ, koronāras vai cerebrālas revaskularizācijas

procedūra, insults, pārejoša išēmijas lēkme ar hospitalizāciju, perifēro asinsvadu slimība vai

cukura diabēts ar pierādītu mikrovaskulāru vai makrovaskulāru slimību. Lai panāktu sUS līmeni zem 6 mg/dl, febuksostata deva titrēta no 40 mg līdz 80 mg (neatkarīgi no nieru darbības rādītājiem), un allopurinola deva, palielinot par 100 mg, titrēta no 300 līdz 600 mg pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem vai viegliem nieru darbības traucējumiem un no 200 līdz 400 mg pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā CARES bija laiks līdz pirmajam MACE (Major Adverse

Cardiovascular Event) gadījumam: šajā kombinācijā ietilpst neletāls MI, neletāls insults, KV nāve un nestabila stenokardija ar neatliekamu koronāru revaskularizāciju. Mērķa kritērijus (primāro un sekundāros) analizēja ārstēt paredzēto pacientu (intention-to-treat, ITT)

populācijā, un analīzē tika iekļautas visas pētāmās personas, kuras bija randomizētas un saņēmušas vismaz vienu dubultmaskēto pētījuma zāļu devu. Kopumā 56,6% pacientu priekšlaicīgi pārtrauca dalību šajā pētījumā, un 45% neieradās uz visām pētījuma vizītēm.

Kopumā novēroja 6190 pacientus, un novērošanas ilguma mediāna bija 32 mēneši, savukārt zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 728 dienas pacientiem febuksostata grupā (n = 3098) un 719 dienas allopurinola grupā (n = 3092). Primāro MACE mērķa kritēriju ar līdzīgu biežumu konstatēja gan febuksostata, gan allopurinola grupās (attiecīgi 10,8% un 10,4% pacientu; riska attiecība [RA] 1,03; divpusējais atkārtotais ticamības intervāls [TI] 0,89–1,21). Atsevišķu MACE komponentu analīzē KV nāve biežāk bija konstatējama febuksostata nekā allopurinola grupā (4,3% salīdzinājumā ar 3,2% pacientu; RA 1,34; 95% TI 1,03–1,73). Citu MACE

notikumu biežums febuksostata un allopurinola grupā bija līdzīgs; t. i., neletāls MI (3,6%

salīdzinājumā ar 3,8% pacientu; RA 0,93; 95% TI 0,72–1,21), neletāls insults (2,3% salīdzinājumā ar 2,3% pacientu; RA 1,01; 95% TI 0,73–1,41) un neatliekama revaskularizācija nestabilas stenokardijas dēļ (1,6% salīdzinājumā ar 1,8% pacientu; RA 0,86; 95% TI 0,59–1,26). Febuksostata grupā salīdzinājumā ar allopurinola grupu lielāks bija arī jebkāda cēloņa mirstības rādītājs (7,8% salīdzinājumā ar 6,4% pacientu; RA 1,22; 95% TI 1,01–1,47), ko galvenokārt noteica lielāks KV nāves rādītājs šajā grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hospitalizācijas konstatētas sirds mazspējas dēļ, stacionēšanas ar išēmiju nesaistītas aritmijas dēļ, venozas trombembolijas un hospitalizācijas pārejošu išēmijas lēkmju dēļ rādītāji febuksostata un allopurinola grupās bija līdzīgi.

FAST pētījums bija prospektīvs, randomizēts, atklāts pētījums ar maskētiem mērķa kritērijiem, kurā salīdzināja febuksostata un allopurinola lietošanas KV drošuma profilu pacientiem ar hronisku hiperurikēmiju (stāvokļos, kad jau izveidojušies urātu izgulsnējumi) un KV riska faktoriem (t. i., pacientiem no 60 gadu vecuma vai vecākiem ar vismaz vēl vienu citu KV riska faktoru). Atbilstošie pacienti pirms randomizācijas saņēma ārstēšanu ar allopurinolu, un nepieciešamības gadījumā bija jāpielāgo deva saskaņā ar klīnisko slēdzienu, EULAR rekomendācijām un apstiprinātām devām. Allopurinola ievadfāzes beigās pacienti, kuriem sUA līmenis bija <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) vai kuri saņēma maksimālo panesamo vai maksimālo apstiprināto allopurinola devu, tika randomizēti iedalīti 1:1 attiecībā saņemt ārstēšanu vai nu ar febuksostatu, vai allopurinolu. FAST pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz jebkādam pirmajam notikumam, iekļautajam Antitrombocītu Pētnieku

Sadarbības (Antiplatelet Trialists’ Collaborative; APTC) kompleksajā mērķa kritērijā, kas ietvēra i) hospitalizāciju neletāla MI/biomarķieru pozitīva akūta koronāra sindroma (ACS) dēļ; ii) neletālu insultu; iii) nāvi KV notikuma dēļ. Primārās analīzes pamatā bija pieeja ārstēšanas laikā (on-treatment (OT)).

Kopumā tika randomizēti 6128 pacienti – 3063 saņemt febuksostatu un 3065 allopurinolu.

Primārajā OT analīzē febuksostata lietošana nebija statistiski sliktāka par allopurinola lietošanu primārā mērķa kritērija biežuma ziņā, kas radās 172 pacientiem (1,72/100 pacientgadiem) febuksostata lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar 241 pacientu (2,05/100 pacientgadiem) allopurinola lietošanas gadījumā ar koriģētu HR 0,85 (95% TI: 0,70, 1,03), p<0,001. Primārā mērķa kritērija OT analīze pacientu apakšgrupā ar MI, insultu vai ACS anamnēzē neuzrādīja nekādu nozīmīgu atšķirību starp ārstēšanas grupām: bija 65 (9,5%) pacienti ar notikumiem febuksostata grupā un 83 (11,8%) pacienti ar notikumiem allopurinola grupā; koriģētais HR 1,02 (95% TI: 0,74-1,42); p=0,202.

Ārstēšana ar febuksostatu nebija saistīta ar biežāku KV nāvi vai jebkāda cēloņa izraisītu nāvi kopumā vai to pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā anamnēzē bija MI, insults vai ACS. Kopumā febuksostata grupā bija mazāk nāves gadījumu (62 KV nāves gadījumi un 108 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi) nekā allopurinola grupā (82 KV nāves gadījumi un 174 jebkāda cēloņa izraisīti nāves gadījumi).

Ārstēšanas gadījumā ar febuksostatu urīnskābes līmenis pazeminājās vairāk nekā ārstēšanas gadījumā ar allopurinolu.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Veseliem brīvprātīgajiem febuksostata maksimālā koncentrācija plazmā (cmax) un laukums zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) pēc vienreizēju un atkārtotu 10–120 mg devu lietošanas palielinās proporcionāli devas lielumam. Pēc febuksostata 120–300 mg devu lietošanas novērojamā AUC palielināšanās ir lielāka nekā proporcionāla devas lielumam. Ik pēc 24 stundām lietojot febuksostata 10–240 mg devas, būtiska tā uzkrāšanās organismā nav novērojama. Febuksostata vidējais galīgās eliminācijas pusperiods (t1/2) ir aptuveni 5–8 stundas.

Populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas analīzes ir veiktas 211 hiperurikēmijas un podagras slimniekiem, kuri ārstēti ar vienreiz dienā lietotām febuksostata 40–240 mg devām. Kopumā šo analīžu laikā aprēķinātie febuksostata farmakokinētikas parametri ir līdzīgi tiem, kas novēroti veseliem brīvprātīgajiem, un tas norāda, ka veseli brīvprātīgie ir reprezentatīvi, lai vērtētu febuksostata farmakokinētikas un farmakodinamikas parametrus podagras slimnieku populācijā.

*Uzsūkšanās*

Febuksostats strauji (tmax = 1,0–1,5 h) un efektīvi uzsūcas (vismaz 84 %). Pēc vienreizēju vai atkārtotu 80–120 mg devu perorālas lietošanas vienreiz dienā cmax ir attiecīgi aptuveni 2,8–3,2 µg/ml un 5,0–5,3 µg/ml. Febuksostata tablešu formas absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Pēc atkārtotu 80 mg devu lietošanas vienreiz dienā vai vienas 120 mg devas lietošanas kopā ar ļoti treknu ēdienu ir novērota cmax pazemināšanās par attiecīgi 49 % un 38 % un AUC samazināšanās par attiecīgi 18 % un 16 %, tomēr pārbaudītajiem 80 mg atkārtotas devas saņēmušajiem pacientiem klīniski nozīmīgas serumā esošās urīnskābes koncentrācijas procentuālās pazemināšanās pārmaiņas nav novērotas. Tas nozīmē, ka febuksostatu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

*Izkliede*

Līdzsvara apstākļos pēc perorālas 10–300 mg devu lietošanas febuksostata šķietamais izkliedes tilpums (Vss/F) ir 29–75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīnu) saistās aptuveni 99,2 % febuksostata, un koncentrācijās, kas tiek sasniegtas pēc 80–120 mg devu lietošanas, šis daudzums saglabājas nemainīgs. Ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 82–91 % aktīvo metabolītu.

*Biotransformācija*

Febuksostats plaši metabolizējas, ar uridīna difosfātglikuronoziltransferāzes (UDPGT) enzīmu sistēmas starpniecību konjugējoties, un ar citohroma P450 (CYP) sistēmas starpniecību oksidējoties. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs konstatējami cilvēka plazmā. *In vitro* notikušos pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām ir novērots, ka ar oksidēto metabolītu veidošanos galvenokārt ir saistīts CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet ar febuksostata glikuronīda veidošanos galvenokārt ir saistīts UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

*Eliminācija*

Febuksostats eliminējas gan ar nieru, gan aknu starpniecību. Pēc 80 mg ar 14C iezīmēta febuksostata devas lietošanas no urīna tika izdalīti aptuveni 49 % devas – 3 % neizmainīta febuksostata, 30 % aktīvās vielas acilglikuronīda, 13 % pazīstamo oksidēto metabolītu un to konjugātu un 3 % citu, nepazīstamu metabolītu formā. Papildus ekskrēcijai ar urīnu no izkārnījumiem tika izdalīti aptuveni 45 % devas – 12 % neizmainīta febuksostata, 1 % aktīvās vielas acilglikuronīda, 25 % pazīstamo oksidēto metabolītu un to konjugātu un 7 % citu, nepazīstamu metabolītu formā.

*Nieru darbības traucējumi*

Pēc atkārtotu febuksostata 80 mg devu lietošanas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem febuksostata cmax salīdzinājumā ar personām, kurām ir normāla nieru darbība, nebija mainījusies. To pacientu grupā, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi, febuksostata vidējais kopējais AUC 7,5 μg x h/ml, kas raksturīgs personām ar normālu nieru darbību, palielinājās aptuveni 1,8 reizes un sasniedza 13,2 μg x h/ml. Aktīvo metabolītu cmax un AUC palielinājās attiecīgi līdz divām un četrām reizēm, tomēr pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

*Aknu darbības traucējumi*

Pēc atkārtotu febuksostata 80 mg devu lietošanas pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) febuksostata un tā metabolītu cmax un AUC salīdzinājumā ar personām, kurām ir normāla aknu darbība, būtiski nemainījās. Febuksostata lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīta.

*Vecums*

Pēc atkārtotu febuksostata devu lietošanas gados vecākiem pacientiem nav novērotas nozīmīgas febuksostata vai tā metabolītu AUC pārmaiņas (salīdzinājumā ar gados jauniem veseliem brīvprātīgajiem).

*Dzimums*

Pēc atkārtotu febuksostata devu perorālas lietošanas sievietēm cmax un AUC  bija par attiecīgi 24 % un 12 % lielāks nekā vīriešiem, tomēr pēc ķermeņa masas koriģētās cmax un AUC vērtības abu dzimumu personām bija līdzīgas. Dzimuma dēļ deva nav jāpielāgo.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos pētījumos visas parādības galvenokārt tika novērotas, kad iedarbības intensitāte pārsniedza maksimālo iedarbības intensitāti cilvēka organismā.

Ar žurkām iegūto datu farmakokinētiskā modelēšana un simulācija liecina, ka, lietojot vienlaicīgi ar febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna klīniskā deva jāsamazina līdz 20% vai mazāk no iepriekš parakstītās devas, lai izvairītos no iespējamas hematoloģiskas ietekmes (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

*Kancerogenitāte, mutagenitāte un fertilitātes traucējumi*

Žurku tēviņiem statistiski ticama urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomu un karcinomu) sastopamības palielināšanās ir novērota tikai saistībā ar ksantīna akmeņu klātbūtni lielas devas saņēmušo dzīvnieku grupā (šajā grupā febuksostata iedarbības intensitāte bija aptuveni 11 reizes lielāka nekā cilvēka organismā). Ne peļu, ne žurku tēviņiem vai mātītēm netika novērota nozīmīga jebkuru citu audzēju formu sastopamības palielināšanās. Tiek uzskatīts, ka minēto parādību iemesls ir sugai specifiskais purīna metabolisms un urīna sastāvs, un ka tām nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarttestos nav atklāta nekāda bioloģiski nozīmīga febuksostata izraisīta genotoksicitāte.

Ir konstatēts, ka līdz 48 mg/kg lielas febuksostata dienas devas neietekmē žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti vai reproduktivitāti.

Datu par febuksostata izraisītiem fertilitātes traucējumiem, teratogenitāti vai kaitējumu auglim nav. Kad febuksostata iedarbības intensitāte bija aptuveni 4,3 reizes lielāka par iedarbības intensitāti cilvēka organismā, lielās devas toksiski ietekmēja mātītes organismu, kā arī izraisīja žurku mazuļu atradināšanas indeksa samazināšanos un attīstības palēnināšanos. Teratoloģiskajos pētījumos, kuru laikā grūsnas žurkas saņēma aptuveni 4,3 reizes, un grūsni truši – aptuveni 13 reižu lielākas devas nekā cilvēki, nekāda teratogēna iedarbība nav konstatēta.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols*

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze (E 460)

Hidroksipropilceluloze (E 463)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E 551)

Magnija stearāts (E 470b)

*Tabletes apvalks*

Polivinilspirts (E 1203)

Talks (E 553b)

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 3350 (E 1521)

Metakrilskābes un etilakrilāta kopolimērs, A tips (1:1)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Nātrija hidrogēnkarbonāts (E 500(ii))

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

 3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija-OPA/Al/PVH vai alumīnija-PVH/PE/PVDH blisteri.

Druniler ir pieejams iepakojumos pa 14, 28, 42, 56, 84 un 98 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovēnija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Druniler 80 mg apvalkotās tabletes: 17-0151

Druniler 120 mg apvalkotās tabletes: 17-0152

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 7. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

07/2022