**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Febuxostat Zentiva 120 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 120 mg febuksostata (Febuxostatum) (hemihidrāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 109,0 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaiši dzeltenas, iegarenas formas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Aptuvenais izmērs ir 19 x 8 mm.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Febuxostat Zentiva paredzēts hroniskas hiperurikēmijas (paaugstināta urīnskābes līmeņa asinīs) ārstēšanai, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (tai skaitā, ja pacientam ir konstatēti urīnskābes depozīti un/vai podagras artrīts).

Febuxostat Zentiva paredzēts hiperurikēmijas profilaksei un ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapiju.

Febuxostat Zentiva ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

## Devas

*Podagra*

Febuxostat Zentiva ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēšanas. Ja urīnskābes līmenis serumā pēc 2-4 nedēļām ir > 6 mg/dl (357 µmol/l), var apsvērt 120 mg Febuxostat Zentiva lietošanu vienu reizi dienā.

Febuxostat Zentiva darbojas pietiekami ātri, lai urīnskābes līmeni serumā varētu pārbaudīt pēc 2 nedēļām. Terapijas mērķis ir samazināt urīnskābes līmeni serumā un neļaut tam paaugstināties virs 6 mg/dl (357 µmol/l).

Ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Tumora līzes sindroms (TLS)*

Febuxostat Zentiva ieteicamā deva ir 120 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no ēšanas.

Febuxostat Zentiva jāsāk lietot 2 dienas pirms citotoksiskās terapijas sākšanas un jāturpina vismaz 7 dienas; ārstēšanu var pagarināt līdz 9 dienām saskaņā ar klīniski novērtēto ķīmijterapijas ilgumu.

*Gados vecāki cilvēki*

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

*Nieru darbības traucējumi*

Zāļu efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu) vēl nav pilnībā novērtēts.

Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, devu koriģēt nav nepieciešams.

*Aknu darbības traucējumi*

Febuksostata efektivitāte un drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C klase) nav pētīts.

Podagras gadījumā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 80 mg. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti.

TLS gadījumā no dalības 3. fāzes klīniskajā pamatpētījumā (FLORENCE) tika izslēgtas tikai pētāmās personas ar smagu aknu mazspēju. Aknu darbības pārmaiņu dēļ pētījumā iekļautajiem pacientiem deva nebija jāpielāgo.

*Pediatriskā populācija*

Febuksostata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Febuxostat Zentiva jālieto perorāli, to var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

### 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

Sirds un asinsvadu sistēmas 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.

*Hiperurikēmijas profilakse un ārstēšana pacientiem ar TLS risku*

Pacientiem, kam veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu TLS risku) ķīmijterapiju un kas tiek ārstēti ar Febuxostat Zentiva, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāveic sirdsdarbības uzraudzība.

Alerģija pret zālēm / paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas periodā reti ir saņemti ziņojumi par smagām alerģiskām/paaugstinātas jutības reakcijām, arī par dzīvībai bīstamo Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi un akūtām anafilaktiskām reakcijām/šoku. Lielākajā daļā gadījumu šīs reakcijas novēroja pirmajā febuksostata terapijas mēnesī. Daži no šiem pacientiem, bet ne visi, ziņoja par nieru darbības traucējumiem un/vai paaugstinātu jutību pret allopurinolu anamnēzē. Atsevišķos gadījumos smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), bija saistītas ar drudzi, hematoloģiskiem, nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Alerģisku/paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu) pazīmes un simptomi jādara zināmi pacientiem, kā arī jāveic rūpīga to novērošana. Ārstēšana ar febuksostatu nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas smagas alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, jo, laikus pārtraucot zāļu lietošanu, pacientam ir labāka prognoze. Febuksostatu nedrīkst atkārtoti lietot pacienti, kuriem radušās alerģiskas/paaugstinātas jutības reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms un akūtas anafilaktiskas reakcijas/šoks.

Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)

Febuksostatu drīkst sākt lietot tikai pēc tam, kad akūta podagras lēkme ir pilnībā norimusi.

Febuksostata terapijas sākumā, kad mainās urīnskābes līmenis serumā un tā rezultātā tiek mobilizēta audos izgulsnējusies urīnskābe, var attīstīties podagras saasinājumi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pirms febuksostata terapijas ir ieteicama vismaz 6 mēnešus ilga podagras saasinājuma profilakse, lietojot NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus) vai kolhicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja podagras saasinājums attīstās febuksostata terapijas laikā, preparāta lietošana nav jāpārtrauc. Podagras saasinājums ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot febuksostatu, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

Ksantīna uzkrāšanās

Pacientiem ar izteikti pastiprinātu urīnskābes veidošanās intensitāti (piemēram, ļaundabīgo slimību un to ārstēšanas laikā vai slimojot ar Leša-Nihana sindromu) ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var pieaugt līdz līmenim, pie kura notiek šīs vielas uzkrāšanās urīnceļos. Tas netika novērots Febuxostat Zentiva klīniskajā pamatpētījumā, ārstējot tumora līzes sindromu. Tā kā pieredzes par febuksostata lietošanu nav, ārstējot pacientus ar Leša-Nihana sindromu, zāles izmantot nav ieteicams.

Merkaptopurīns/azatioprīns

Febuksostatu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar merkaptopurīnu/azatioprīnu, jo ksantīna oksidāzes inhibēšana, febuksostata dēļ, var paaugstināt

merkaptopurīna/azatioprīna plazmas koncentrāciju, kas var izraisīt smagu toksicitāti.

Gadījumos, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, merkaptopurīna/azatioprīna devu ieteicams samazinātlīdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.5. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti ir rūpīgi jānovēro un merkaptopurīna/azatioprīna deva jāpielāgo, pamatojoties uz terapeitiskās atbildes novērtējumu un iespējamo toksiskās ietekmes sākumu.

Orgānu transplantātu recipienti

Nav pieredzes, lietojot orgānu transplantātu recipientiem, tāpēc febuksostata lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Teofilīns

Vienlaicīgas 80 mg febuksostata un vienas 400 mg teofilīna devas lietošanas gadījumā veselām pētāmām personām nekonstatēja nekādu farmakokinētisku mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar teofilīnu, 80 mg febuksostata var lietot, nebaidoties no teofilīna līmeņa paaugstināšanās plazmā. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Apvienoto 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kurus ārstēja ar febuksostatu (5,0 %), tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. Aknu funkciju testu ir ieteicams veikt pirms febuksostata terapijas uzsākšanas, pēc tam to periodiski, atkarībā no ārsta viedokļa, atkārtojot (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Paaugstināts TSH līmenis (> 5.5 µIU/m) tika konstatēts pacientiem, kas febuksostatu bija lietojuši ilgstoši (5,5 %) ilglaicīgos atklātos pagarinājuma pētījumos.Pacientiem ar izmainītu vairogdziedzera darbību febuksostats ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Laktoze

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

Nātrijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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

Merkaptopurīns/azatioprīns

Ņemot vērā febuksostata ietekmi uz ksantīna oksidāzes (XO) inhibīciju, zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. XO inhibīcija febuksostata ietekmē var izsaukt šo zāļu koncentrācijas pieaugumu plazmā un izraisīt mielotoksicitāti.

Vienlaikus lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās 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).

Pētījumi par febuksostata mijiedarbību ar citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem nav veikti. TLS pamatpētījumā pacienti, kuriem tika veikta dažādu shēmu ķīmijterapija, arī ar monoklonālām antivielām, saņēma 120 mg febuksostata dienā. Taču zāļu-zāļu un zāļu-slimības mijiedarbība šajā pētījumā netika pārbaudīta. Tāpēc nevar izslēgt iespējamu mijiedarbību ar jebkuru vienlaikus lietotu citotoksisku līdzekli.

Rosiglitazons/CYP2C8 substrāti

Pierādīts, ka *in vitro* febuksostats ir vājš CYP2C8 inhibitors. Pētījumā veselām pētāmām personām vienlaikus lietojot 120 mg febuksostata reizi dienā un vienu 4 mg perorālu rosiglitazona devu, nekonstatēja nekādu ietekmi uz rosiglitazona un tā metabolīta N-dezmetilrosiglitazona farmakokinētiku, kas liecina, ka *in vivo* febuksostats nav CYP2C8 enzīma inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka vienlaicīgas febuksostata un rosiglitazona vai citu CYP2C8 substrātu lietošanas gadījumā būs nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

Teofilīns

Veikts pētījums veselām pētāmām personām par mijiedarbību ar febuksostatu, lai novērtētu, vai XO inhibīcija var paaugstināt teofilīna līmeni asinsritē, kā tas ziņots citu XO inhibitoru lietošanas gadījumā. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 80 mg febuksostata lietošana vienreiz dienā kopā ar vienu 400 mg teofilīna devu neietekmē teofilīna farmakokinētiku vai lietošanas drošumu. Tāpēc, 80 mg febuksostata un teofilīnu lietojot vienlaicīgi, īpaša piesardzība nav nepieciešama. Par 120 mg febuksostata dati nav pieejami.

Naproksēns un citi glikuronizācijas inhibitori

Febuksostata metabolisms ir atkarīgs no bilirubīna-UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem. Zāles, kas inhibē glikuronizāciju, kā, piemēram, NPL un probenecīds, teorētiski var ietekmēt febuksostata elimināciju. Veselīgiem indivīdiem, kas vienlaicīgi lietoja febuksostatu un 250 mg naproksēna 2 reizes dienā, pieauga febuksostata iedarbība uz organismu (Cmax 28 %, AUC 41 % un t1/2 26 %). Klīniskajos pētījumos naproksēna vai citu NPL/Cox-2 inhibitoru lietošana netika saistīta ar klīniski nozīmīgu nevēlamu blakusparādību sastopamības pieaugumu.

 Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar naproksēnu, nemainot ne febuksostata, ne naproksēna devu.

Glikuronizācijas inducētāji

Spēcīgi UGT enzīmu inducētāji var pastiprināt febuksostata metabolismu un samazināt tā efektivitāti.

Tāpēc 1-2 nedēļas pēc spēcīga glikuronizācijas inducētāja lietošanas sākuma ir ieteicams pārbaudīt urīnskābes līmeni serumā. Savukārt, pārtraucot inducētāja lietošanu, var paaugstināties febuksostata līmenis plazmā.

Kolhicīns/indometacīns/hidrohlorotiazīds/varfarīns

Febuksostatu var lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu vai indometacīnu, nemainot ne febuksostata, ne otru zāļu devu.

Febuksostatu lietojot kopā ar hidrohlorotiazīdu, febuksostata devu koriģēt nav nepieciešams.

Febuksostatu lietojot kopā ar varfarīnu, varfarīna devu koriģēt nav nepieciešams. Febuksostata (80 mg vai 120 mg 1 reizi dienā) lietošana vienlaikus ar varfarīnu veseliem cilvēkiem neietekmēja varfarīna farmakokinētiku. Vienlaicīga febuksostata lietošana neietekmēja arī INR un VII faktora aktivitāti.

Desipramīns/CYP2D6 substrāti*.*

*In vitro* konstatēts, ka febuksostats ir vājš CYP2D6 inhibitors*.* Veseliem indivīdiem, kas lietoja 120 mg febuksostata QD 1 reizi dienā, desipramīna (CYP2D6 substrāts) AUC pieauga par 22 %, tātad febuksostatu var uzskatīt par vāju CYP2D6 enzīma inhibitoru *in vivo*. Tāpēc, febuksostatu lietojot kopā ar citiem CYP2D6 substrātiem, to devas mainīt nav nepieciešams.

Antacīdi

Vienlaicīgi lietots magnija hidroksīdu vai alumīnija hidroksīdu saturošs antacīds aizkavē febuksostata absorbciju (apmēram par 1 stundu) un par 32 % samazina Cmax, taču būtiskas AUC izmaiņas nav novērotas. Tādēļ febuksostatu var lietot neatkarīgi no tā, vai pacients lieto antacīdus.

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

Grūtniecība

Dati par ļoti nelielu skaitu grūtniecību, kuru laikā tika lietots febuksostats, neliecina, ka zālēm būtu nevēlama ietekme uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā bērna veselību. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).Iespējamais cilvēka apdraudējums nav zināms. Febuksostatu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai febuksostats izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka aktīvā viela izdalās pienā un aizkavē mazuļu attīstību. Iespējams, ka mātes lietotās zāles var apdraudēt zīdaini. Febuksostatu nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumos par ietekmi uz vairošanos dzīvniekiem (lietotjot devas līdz 48 mg/kg/dienā) nenovēroja no devas 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

Saistībā ar febuksostata lietošanu ziņots par miegainību, reiboni, parestēziju un neskaidru redzi. Pacientiem nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai piedalīties bīstamos pasākumos līdz brīdim, kad viņi ir pārliecināti, ka Febuxostat Zentiva neietekmēs sniegumu.

### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar podagru klīniskajos pētījumos (4072 subjekti, kuri ārstēti 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 paasinajumi, aknu darbības traucējumi, caureja, slikta dūša, galvassāpes, reibonis, elpas trūkums, izsitumi, nieze, locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē, tūska un nogurums. Šīs blakusparādības visbiežāk bija vieglas vai vidēji smagas. Pēcreģistrācijas pieredzē reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu, no kurām dažas bija saistītas ar sistēmiskiem simptomiem, un reti novēroti pēkšņas kardiālas nāves gadījumi.

Blakusparādību saraksts tabulā

Nākamajā tabulā ir uzskaitītas bieži sastopamas (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retākas (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100) un retas (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) blakusparādības, kas konstatētas ar febuksostatu ārstētiem pacientiem.

Sastopamības biežums norādīts, ņemot vērā pētījumu rezultātus un pēcreģistrācijas lietošanas pieredzi pacientiem ar podagru.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

*1. tabula. Blakusparādības, kas tika konstatētas apvienotajos 3. fāzes pētījumos, ilglaicīgajos*

*pagarinājuma pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē pacientiem ar podagru*

|  |  |
| --- | --- |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  | Reti Pancitopēnija, trombocitopēnija, agranulocitoze\*, anēmija♯ |
| Imūnās sistēmas traucējumi  | Reti Anafilaktiskas reakcijas\*, paaugstināta jutība pret zālēm\*  |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi  | Retāk Tiroīdstimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs, hipotireoze♯  |
| Acu bojājumi  | Retāk Neskaidra redzeRetiTīklenes artērijas aizsprostojums♯  |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi  | Bieži\*\*\* Podagras paasinājumiRetāk Cukura diabēts, hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās Reti Ķermeņa masas samazināšanās, palielināta ēstgriba, anoreksija  |
| Psihiskie traucējumi  | Retāk Samazināta dzimumtieksme, bezmiegs Reti Nervozitāte, nomākts garastāvoklis♯, miega traucējumi♯  |
| Nervu sistēmas traucējumi  | Bieži Galvassāpes, reibonisRetāk Parestēzija, hemiparēze, miegainība, letarģija♯,garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija, hiposmija RetiAgeizija♯, dedzinoša sajūta♯ |
| Ausu un labirinta bojājumi  | Retāk Troksnis ausīs RetiVertigo♯ |
| Sirds funkcijas traucējumi  | Retāk Priekškambaru mirdzēšana, sirdsklauves, EKG novirzes, aritmija♯, kreisās kājiņas zaru blokāde (skatīt sadaļā par TLS), sinusa tahikardija (skatīt sadaļā par TLS)RetiPēkšņa kardiāla nave\*  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi  | Retāk Hipertensija, pietvīkums, karstuma viļņi, hemorāģija (skatīt sadaļā par tumora līzes sindromu) RetiCirkulators kolapss♯ |
| Elpošanas sistēmas traucējumi  | BiežiElpas trūkums RetākBronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, dziļo elpceļu infekcijas♯, klepus, rinoreja♯RetiPneimonija♯  |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  | Bieži Caureja\*\*, slikta dūša Retāk Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā♯, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība, vemšana, mutes sausums, dispepsija, aizcietējums, bieža vēdera izeja, meteorisms, diskomforta sajūta kuņģī un zarnu traktā, čūlas mutes dobumā, lūpu pietūkums♯, pankreatīts Reti Kuņģa-zarnu trakta perforācija♯, stomatīts♯ |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  | Bieži Aknu darbības novirzes\*\* Retāk Holelitiāze Reti Hepatīts, dzelte\*, aknu bojājums\*, holecistīts♯  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi  | Bieži Izsitumi (arī dažādi izsitumu veidi, kas sastopami ne tik bieži; skatīt tālāk), nieze Retāk Dermatīts, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas, ādas bojājumi, petehijas, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, hiperhidroze, alopēcija, ekzēma♯, eritēma, svīšana naktī♯, psoriāze♯, niezoši izsitumi♯ Reti Toksiskā epidermas nekrolīze\*, Stīvensa-Džonsona sindroms\*, angioedēma\*, reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem\*, ģeneralizēti izsitumi (smagi)\*, eksfoliatīvi izsitumi, folikulāri izsitumi, vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, morbiliformi izsitumi  |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  | Bieži Locītavu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē♯Retāk Artrīts, skeleta - muskuļu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, bursīts, locītavu pietūkums♯, muguras sāpes♯, skeleta muskuļu stīvums♯, locītavu stīvums Reti Rabdomiolīze, rotatoru manžetes sindroms♯, reimatiska polimialģija♯ |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  | Retāk Nieru mazspēja, nierakmeņi, hematūrija, polakiūrija, proteinūrija, neatliekama urinācijas tieksme, urīnceļu infekcija♯ Reti Tubulointersticiāls nefrīts\*  |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  | Retāk Erektilā disfunkcija  |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  | Bieži Tūska, nespēks Retāk Sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, sāpes♯, savārgums♯ Reti Slāpes, karstuma sajūta♯  |
| Izmeklējumi  | Retāk Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, trombocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, kreatīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās, urīnvielas koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, hematokrīta samazināšanās, laktātdehidrogenāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs, paaugstināts INR♯ Reti Glikozes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, parciālā aktivētā tromboplastīna laika pagarināšanās, eritrocītu skaita samazināšanās, sārmainās fosfatāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs\* |
| Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas  | Retāk Sasitums♯ |

\* Zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (pēcreģistrācijas pieredze).

\*\* Apvienoto 3. fāzes pētījumu rezultāti norādīja, ka starp pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu, biežāk novēro ārstēšanas izraisītas neinfekciozas caurejas un aknu funkcionālo testu 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 blakusparādību raksturojums

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā reti novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze un anafilaktiskas reakcijas/šoks. Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze izpaužas ar progresējošiem ādas izsitumiem un čūlām vai gļotādas bojājumiem, un acu kairinājumu. Paaugstinātas jutības reakcijas pret febuksostatu var izpausties ar šādiem simptomiem: ādas reakcijas, kam raksturīgi makulopapulozi izsitumi ar infiltrātiem, ģeneralizēti vai eksfoliatīvi izsitumi, kā arī ādas bojājumi, sejas tūska, drudzis, hematoloģiskas novirzes, piemēram, trombocitopēnija un eozinofilija, un viena vai vairāku orgānu bojājumi (aknu un nieru bojājumi, arī tubulointersticiāls nefrīts) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Podagras paasinājumus parasti novēroja neilgi pēc ārstēšanas sākšanas, kā arī pirmo mēnešu laikā. Pēc tam podagras paasinājumi ar laiku kļūst retāki. Ieteicama podagras paasinājumu profilakse (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

## *TLS*

Randomizētā, dubultmaskētā, 3. fāzes pamatpētījumā FLORENCE (FLO-01), kur tika salīdzināts febuksostats un allopurinols (346 pacienti, kuriem tika veikta ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapija), kopumā tikai 22 (6,4%) pacientiem bija blakusparādības, proti, 11 (6,4%) pacientiem katrā ārstēšanas grupā. Vairums blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas.

FLORENCE pētījumā kopumā netika konstatēti īpaši ar drošumu saistīti apsvērumi papildus jau iepriekš ar febuksotatu pieredzētajiem, ārstējot podagru, izņemot trīs blakusparādības, kas minētas 1. tabulā iepriekš.

|  |  |
| --- | --- |
| Sirds funkcijas traucējumi  | RetākKreisās kājiņas zaru blokāde, sinusa tahikardija  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi  | Retāk Hemorāģija  |

## 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**

Zāles pārdozējušiem pacientiem ir jāsaņem simptomātiska un atbalsta terapija.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi. ATĶ kods: M04AA03

## Darbības mehānisms

Urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts cilvēka organismā un veidojas kaskādē: hipoksantīns → ksantīns → urīnskābe. Abus šīs transformācijas soļus katalizē ksantīna oksidāze (XO).

Febuksostats ir 2-ariltiazola atvasinājums, kas terapeitisko efektu nodrošina selektīvi inhibējot XO un līdz ar to samazinot urīnskābes līmeni asinīs. Febuksostats ir spēcīgs ne purīnu izcelsmes XO (NPSIXO) selektīvs inhibitors, kā inhibīcijas konstante (Ki) *in vitro* ir mazāka par vienu nanomolu. Saskaņā ar novēroto, febuksostats spēj inhibēt gan XO oksidēto, gan reducēto formu. Terapeitiskās koncentrācijās febuksostats neinhibē citus purīnu vai pirimidīnu metabolismā iesaistītos enzīmus, tas ir, guanīna deamināzi, hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzi, orotāta fosforiboziltransferāzi, orotidīna mono fosfāta dekarboksilāzi vai purīna nukleozīdu fosforilāzi.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

*Podagra*

Febuksostata efektivitāte tika demonstrēta trijos 3. fāzes pamatpētījumos (divos turpmāk aprakstītajos pamatpētījumos - APEX un FACT, kā arī papildpētījumā CONFIRMS), kuros tika apsekots 4101 pacients ar hiperurikēmiju un podagru. Abos 3. fāzes pamatpētījumos febuksostats urīnskābes līmeni asinīs spēja samazināt un saglabāt labāk par allopurinolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs APEX un FACT pētījumā bija to pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās 3 ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. fāzes CONFIRMS papildpētījumā, kura rezultāti kļuva pieejami pēc febuksostatareģistrācijas apliecības izsniegšanas, primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuriem pēdējās vizītes laikā urātu koncentrācija serumā bija < 6,0 mg/dl. Pētījumos netika iekļauts neviens pacients ar transplantētiem orgāniem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*APEX pētījums*: allopurinola un placebo kontrolēts pētījums par febuksostata efektivitāti (APEX) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 28 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīti 1072 pacienti: placebo (n=134), febuksostats 80 mg QD (1 reizi dienā) (n=267), febuksostats 120 mg QD (n=269), febuksostats 240 mg QD (n=134) vai allopurinols (300 mg QD [n=258] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija ≤ 1,5 mg/dl, vai 100 mg QD [n=10] pacientiem, kuru sākotnējais kreatinīna līmenis asinīs bija > 1,5 mg/dl un ≤ 2.0 mg/dl). Lai novērtētu zāļu drošumu, tika izmantoti 240 mg febuksostata (2 reizes vairāk par ieteicamo lielāko devu).

APEX pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemtajām allopurinola devām 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), jo labāk spēja samazināt sUA (urīnskābes līmeni serumā), līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 µmol/l) (skatīt 2.tabulu un 1. attēlu).

*FACT pētījums*: febuksostata pētījums, kurā kā kontrolzāles tika izmantots allopurinols , (FACT) bija 3. fāzes randomizēts, dubultakls, daudzcentru, 52 nedēļas garš pētījums. Pēc nejaušības principa grupās tika iedalīts 760 pacientu: febuksostats 80 mg QD (n=256), febuksostats 120 mg QD (n=251) vai allopurinols 300 mg QD (n=253).

FACT pētījumā gan febuksostats 80 mg QD, gan febuksostats 120 mg QD ļāva sasniegt statistiski nozīmīgi daudz labākus rezultātus par vispārpieņemto allopurinola devu 300 mg, jo labāk spēja samazināt sUA, līdz tas bija mazāks par 6 mg/dl (357 µmol/l), un saglabāt šādu līmeni.

2. tabulā ir apkopoti primārie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti.

2. tabula. To pacientu īpatsvars, kuriem iepriekšējās trijās ikmēneša vizītēs serumā konstatētais urīnskābes līmenis bija < 6,0 mg/dl (357 µmol/l)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pētījums**  | **Febuksostats** **80 mg QD**  | **Febuksostats120 mg QD**  | **Allopurinols** **300 /** **100 mg QD1**  |
| APEX (28 nedēļas)  | 48 % \* (n=262)  | 65 % \*, # (n=269)  | 22 % (n=268)  |
| FACT (52 nedēļas)  | 53 %\* (n=255)  | 62 %\* (n=250)  | 21 % (n=251)  |
| Kombinētie rezultāti  | 51 %\* (n=517)  | 63 %\*, # (n=519)  | 22 % (n=519)  |
| 1 analīzei tika apkopoti rezultāti no subjektiem, kuri saņēma vai nu 100 mg QD (n=10: pacienti, kuru kreatinīna līmenis serumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl), vai 300 mg QD (n=509). \* p < 0,001 pret allopurinolu, # p < 0.001 pret 80 mg.  |

Febuksostats urīnskābes līmeni serumā spēja samazināt strauji un uz ilgu laiku. Urīnskābes līmeņa serumā samazināšanās līdz < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) tika konstatēta 2. nedēļas vizītē un saglabājās visu terapijas laiku. Abu 3. fāzes pamatpētījumu gaitā konstatētie katras terapijas grupas vidējie urīnskābes līmeņi serumā ir norādīti 1. attēlā.

## *1. attēls. Vidējie urīnskābes līmeņi serumā kombinētajos 3. fāzes pamatpētījumos*



BL 2 4 6 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52

Nedēļa

BL=baseline SEM=standard error of the mean

Piebilde:509 pacienti saņēma 300 mg allopurinola QD; 10 pacientu, kuru kreatinīna līmenisserumā bija > 1,5 un ≤ 2,0 mg/dl, saņēma 100 mg QD (10 no 268 pacientiem APEX pētījumā).

Lai novērtētu febuksostata drošumu, tika izmantotas 240 mg devas, kas divas reizes pārsniedza lielāko ieteicamo devu.

CONFIRMS pētījums. Šis pētījums bija randomizēts, kontrolēts, 26 nedēļas ilgs 3. fāzes pētījums, lai vērtētu 40 mg un 80 mg lielu febuksostata devu lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar podagru un hiperurikēmiju salīdzinājumā ar 300 mg vai 200 mg lielām allopurinola devām. 2269 pacienti tika randomizēti febuksostata 40 mg QD (n = 757), febuksostata 80 mg QD (n = 756) vai allopurinola 300/200 mg QD (n = 756) saņemšanai. Vismaz 65 % pacientu bija viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 89 ml/min). 26 nedēļu laikā bija obligāti jānodrošina podagras paasinājuma profilakse.

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 grupā bija attiecīgi 45 %, 67 % un 42 %.

*Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem*

APEX pētījumā tika novērtēta zāļu efektivitāte 40 pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tas ir, ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā > 1,5 mg/dl un ≤ 2,0 mg/dl. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti allopurinola lietotāju grupā, deva tika samazināta līdz 100 mg QD. Febuksostata primāro efektivitātes mērķa kritēriju ļāva sasniegt 44 % (80 mg QD), 45 % (120 mg QD) un 60 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 100 mg QD allopurinola lietotāju un placebo grupā tas notika 0 % gadījumu.

Pētījumā netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tajā, par cik procentiem samazinājās urīnskābes līmenis serumā veseliem indivīdiem neatkarīgi no viņu nieru funkcijas (58 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar normālu nieru funkciju, un 55 % grupā, kurā bija apvienoti indivīdi ar smagiem nieru funkciju traucējumiem).

CONFIRMS pētījuma 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 līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (65 % pētīto pacientu) febuksostats urātu līmeni serumā līdz < 6 mg/dl pazemina ievērojami efektīvāk par 300 mg/200 mg lielām allopurinola devām.

*Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar sUA ≥ 10 mg/dl*

Apmēram 40 % pacientu (APEX un FACT kopā) sākotnējais sUA bija ≥ 10 mg/dl. Šajā apakšgrupā Febuksostats primāro efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējo trīs vizīšu laikā) ļāva sasniegt 41 % (80 mg QD), 48 % (120 mg QD) un 66 % (240 mg QD) pacientu, savukārt 300 mg/100 mg QD allopurinola lietotāju grupā tas notika 9 %, bet placebo lietotāju grupā - 0 % gadījumu.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem sākotnējā urātu koncentrācija serumā bija ≥ 10 mg/dl, daļa, kuri sasniedza primārās efektivitātes mērķa kritēriju (sUA < 6,0 mg/dl pēdējās vizītes laikā), grupās, kurus ārstēja ar 40 mg febuksostata QD, 80 mg febuksostata QD un 300/200 mg allopurinola QD, bija attiecīgi 27 % (66/249), 49 % (125/254) un 31 % (72/230).

*Klīniskais iznākums: pacienti, kuriem bija jāārstē podagras saasinājums*

APEX pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febuksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras paasinājumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febuksostata (28 %), 300 mg allopurinola (23 %) un placebo (20 %) grupā. Pēc profilakses perioda uzliesmojumu sastopamība palielinājās un laika gaitā pakāpeniski samazinājās. Laikā starp 8. un 28. nedēļu podagras paasinājumi tika ārstēti 46 – 55 % pacientu. Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (24. līdz 28. nedēļā) podagras uzliesmojumi tika novēroti 15% 80 mg un 120 mg febuksostata devu, 14 % 300 mg allopurinola devu un 20 % placebo grupas indivīdu.

FACT pētījums: astoņas nedēļas ilga profilakses perioda laikā 120 mg febuksostata terapijas grupas indivīdu, kuriem bija jāārstē podagras paasinājumi, daļa (36 %) bija lielāka nekā 80 mg febuksostata (22 %) un 300 mg allopurinola (22 %) terapijas grupā. Pēc šī astoņas nedēļas ilgā profilakses perioda paasinājuma sastopamība palielinājās un laika gaitā samazinājās (laikā starp 8. un 52. nedēļu uzliesmojumi tika ārstēti 64 un 70 % indivīdu). Šī pētījuma pēdējo četru nedēļu laikā (49. - 52. nedēļā) podagras paasinājumi tika novēroti 6 līdz 8 % 80 mg un 120 mg febuksostata devu un 11 % 300 mg allopurinola devu grupas indivīdu.

To indivīdu īpatsvars, kam bija jāārstē podagras saasinājumi (APEX un FACT pētījums), bija skaitliski mazāks grupās, kurās terapijas gaitā sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl vai < 4,0 mg/dl, salīdzinot ar grupu, kurā pēdējo 32 terapijas nedēļu gaitā (no 20.-24. nedēļas līdz 49.-52. nedēļai) sasniegtais vidējais urīnskābes līmenis serumā bija ≥ 6,0 mg/dl.

CONFIRMS pētījumā pacientu, kuriem laikā starp 1. dienu un 6. mēnesi (ieskaitot) bija nepieciešama podagras uzliesmojumu ārstēšana, procentuālais daudzums 80 mg febuksostata un allopurinola grupās bija attiecīgi 31 un 25 %. 80 mg un 40 mg febuksostata grupās pacientu daļu, kuriem bija jāārstē podagras paasinājumi , atšķirības netika novērotas.

*Ilgstoši, atklāti pagarinājuma pētījumi*

EXCEL pētījums (C02-021). Šis pētījums bija trīs gadus ilga atklāta, daudzcentru, randomizēta, ar allopurinolu kontrolēta 3. fāzes pētījuma pagarinājums lietošanas drošuma noteikšanai pacientiem, kuri pabeiguši dalību 3. fāzes pamatpētījumos (APEX vai FACT). Pavisam tika iekļauti

1 086 pacienti, kuri saņēma 80 mg febuksostata QD (n = 649), 120 mg febuksostatu QD (n = 292) vai 300/100 mg allopurinola QD (n = 145). Aptuveni 69 % pacientu stabilas galīgās terapijas shēmas sasniegšanai ārstēšanas veids nebija jāmaina. Pacienti, kuriem trīs reizes pēc kārtas sUA līmenis 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 lielām febuksostata devām, pēc 36 mēnešiem sUA bija < 6 mg/dl).

Trijos gados iegūtie rezultāti parādīja, ka podagras saasinājumi praktiski beidzās un mazāk nekā 4 % pacientu bija nepieciešama podagras saasinājuma ārstēšana (t.i., vairāk nekā 96 % pacientu saasinājuma ārstēšana nebija nepieciešama) pēc 16-24 mēnešiem un pēc 30-36 mēnešiem.

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

FOCUS pētījums (TMX-01-005) bija 5 gadus ilgs atklāts daudzcentru 2. fāzes pētījuma pagarinājums, lai vērtētu lietošanas drošumu pacientiem, kuri pabeiguši četras nedēļas ilgu dubultmaskētu zāļu lietošanu pētījumā TMX-00-004. Tika iekļauti 116 pacienti, kuri sākumā saņēma pa 80 mg febuksostata QD. 62 % pacientu sUA < 6 mg/dl uzturēšanai deva nebija jāpielāgo, bet 38 % pacientu galīgās stabilās devas sasniegšanai bija jāpielāgo deva.

Katras lietotās febuksostata devas gadījumā 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 klīnisko pētījumu laikā 5,0 % pacientu, kurus ārstēja ar febuksostatu, tika konstatētas nelielas patoloģiskas izmaiņas aknu funkciju testu rezultātos. To biežums bija līdzīgs ziņotajam par ārstēšanu ar allopurinolu (4,2 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atklātos, paplašinātos klīniskos pētījumos 5,5 % pacientu, ilgstoši ārstētiem ar febuksostatu, kā arī 5,8 % pacientu, ārstētiem ar allopurinolu, tika novērotas palielinātas TSH vērtības (> 5,5 µIU/ml) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*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, nejaušināts, 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 31 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 nejaušināti 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.

*TLS*

Febuksostata efektivitāti un lietošanas drošumu tumora līzes sindroma profilaksē un ārstēšanā vērtēja FLORENCE (FLO-01) pētījumā. Febuksostatam konstatēja labāku un ātrāku urātu līmeni pazeminošu iedarbību nekā allopurinolam.

FLORENCE bija randomizēts (1:1), dubultmaskēts, 3. fāzes pamatpētījums, kurā tika salīdzināta Febuksostats pa 120 mg reizi dienā un allopurinola pa 200 – 600 mg dienā (vidējā allopurinola dienas deva [+ standarta novirze]: 349,7 + 112,90 mg) spēja pazemināt urīnskābes līmeni serumā. Piemērotiem pacientiem bija jābūt kandidātiem uz allopurinola terapiju vai nebija jābūt pieejamai rasburikāzei. Primārie mērķa kritēriji bija urīnskābes zemlīknes laukums serumā (AUC sUA1-8) un seruma kreatinīna (sC) līmeņa pārmaiņa no sākumstāvokļa līdz 8. dienai.

Kopumā tika iekļauti 346 pacienti ar ļaundabīgiem asins šūnu audzējiem, kam tiek veikta ķīmijterapija, un vidēju/lielu TLS risku. Lietojot febuksostatu, vidējais AUC sUA1-8 (mg x h/dl) bija nozīmīgi mazāks (514,0 ± 225,71, salīdzinot ar 708,0 ± 234,42; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība: -196,794 [95% TI: -238,600; -154,988]; p < ,0001). Turklāt, lietojot febuksostatu , pirmajās 24 ārstēšanas stundās un jebkurā brīdī vēlāk vidējais urīnskābes līmenis serumā bija nozīmīgi zemāks. Febuksostata un allopurinola lietošanas gadījumā nebija nozīmīgu vidējā seruma kreatinīna līmeņa pārmaiņu atšķirību (%) (attiecīgi -0,83 ± 26,98, salīdzinot ar -4.92 ± 16,70; mazāko kvadrātu vidējo raksturlielumu atšķirība: 4,0970 [95% TI: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). Attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem – nekonstatēja ne nozīmīgu laboratoriska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 8,1% un 9,2% febuksostata un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,875 [95% TI: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488), ne klīniska TLS rašanās biežuma atšķirību (attiecīgi 1,7% un 1,2% Febuksostata un allopurinola grupās; relatīvais risks: 0,994 [95% TI: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Kopējais ārstēšanas izraisīto pazīmju un simptomu un nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums bija 67,6%, salīdzinot ar 64,7%, un 6,4%, salīdzinot ar 6,4%, attiecīgi febuksostata un allopurinola lietošanas gadījumā. FLORENCE pētījumā febuksostatam pierādīta labāka spēja pazemināt urīnskābes līmeni serumā nekā allopurinolam pacientiem, kas pretendē uz ārstēšanu ar allopurinolu. Pašlaik nav febuksostata un rasburikāzi salīdzinošu datu. Febuksostata lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar akūtu, smagu TLS, piemēram, pacientiem, kam cita urātu līmeni pazeminoša terapija bijusi neveiksmīga, nav noskaidrots.

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veseliem indivīdiem febuksostata maksimālā koncentrācija plazmā (Cmax) un laiks, kurā zāles saglabājas plazmā (AUC), pēc vienas vai vairāku 10 mg - 120 mg devu ievadīšanas palielinājās proporcionāli devai. Ja indivīds saņēma 120 mg - 300 mg, febuksostata AUC pieauga straujāk nekā proporcionāli devai. Zāļu uzkrāšanās, reizi 24 stundās ievadot 10 mg - 240 mg, netika konstatēta. Febuksostata vidējais galīgās eliminācijas pusperiods (t1/2) ir apmēram 5-8 stundas.

Farmakokinētika/farmakodinamika populācijas ietvaros tika pētīta, apsekojot 211 pacientus ar hiperurikēmiju un podagru, kuri saņēma 40-240 mg QD febuksostatu. Kopumā šajās analīzēs konstatētie febuksostata farmakokinētiskie parametri atbilda tiem, kas tika iegūti, apsekojot veselus subjektus, tātad veseli subjekti ļauj spriest par zāļu farmakokinētiku/farmakodinamiku podagras slimnieku organismā.

Uzsūkšanās

Febuksostats tiek absorbēts strauji (tmax ir 1,0-1,5 h) un labi (vismaz 84 %). Pēc vienas vai vairākām perorāli reizi dienā ievadītām 80 vai 120 mg devām Cmax bija attiecīgi apmēram 2,8-3,2 µg/ml un 5,05,3 µg/ml. Febuksostata tablešu absolūtā biopieejamība nav pētīta.

Ja vairākas vienu reizi dienā perorāli ievadītas 80 mg devas vai viena 120 mg deva tika lietota kopā ar ļoti treknu maltīti, Cmax samazinājās attiecīgi par 49 % un 38 %, bet AUC - par 18 % un 16 %. Tomēr testu laikā (vairākas 80 mg devas) klīniski būtiskas izmaiņas seruma urīnskābes līmeņa kritumā netika konstatētas. Tāpēc febuksostatu var lietot neatkarīgi no maltītēm.

Izkliede

Febuksostata šķietamais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (Vss/F), iekšķīgi lietojot 10-300 mg, ir starp 29 līdz 75 l. Ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīniem) saistās apmēram 99,2 % febuksostata, un šī proporcija ir nemainīga koncentrāciju intervālā, kas tiek sasniegts, lietojot 80 un 120 mg devas. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 82-91 % aktīvo metabolītu.

Biotransformācija

Febuksostats tiek plaši metabolizēts, konjugējoties enzīma uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) sistēmā un oksidējoties citohroma P450 (CYP) sistēmā. Ir identificēti četri farmakoloģiski aktīvi hidroksilmetabolīti, no kuriem trīs ir konstatēti cilvēka plazmā. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, atklāja, ka šos oksidatīvos metabolītus veidoja galvenokārt CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 vai CYP2C9, bet febuksostata glikuronīdu veidoja galvenokārt UGT 1A1, 1A8 un 1A9.

Eliminācija

Febuksostats tiek eliminēts gan caur aknām, gan nierēm. Pēc perorāli ievadītiem 80 mg ar 14Ciezīmēta febuksostata, apmēram 49 % devas izdalījās urīnā neizmanīta febuksostata (3 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (30 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (13 %) un nezināmu metabolītu veidā (3 %). Papildus ekskrēcijai urīnā apmēram 45 % devas izdalījās izkārnījumos neizmanīta febuksostata (12 %), aktīvās vielas acilglikuronīda (1 %), zināmo oksidatīvo metabolītu un to konjugātu (25 %) un nezināmu metabolītu veidā (7 %).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata Cmax bija tāda pati kā indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Febuksostata vidējais kopējais AUC pieauga apmēram 1,8 reizes no 7,5 µg⋅h/ml indivīdiem ar normālu nieru funkciju līdz 13,2 µg.h/ml indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Aktīvo metabolītu Cmax un AUC palielinājās attiecīgi 2 un 4 reizes. Tomēr, ja pacientam ir viegla vai vidēji smaga nieru mazspēja, devu koriģēt nav nepieciešams.

Aknu darbības traucējumi

Indivīdiem ar viegliem (Child-Pugh A klase) vai vidēji smagiem (Child-Pugh B klase) aknu darbības traucējumiem, kas bija lietojuši vairākas 80 mg febuksostata devas, febuksostata un to metabolītu Cmax un AUC bija tāds pats kā indivīdiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumi ar pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase), nav veikti.

Vecums

Gados vecākiem cilvēkiem, kas perorāli bija lietojuši vairākas Febuxostat Zentiva devas, febuksostata un tā metabolītu AUC būtībā bija tādi paši kā jaunākiem veseliem indivīdiem.

Dzimums

Sievietēm, kas perorāli bija lietojušas vairākas febuksostata devas, Cmax un AUC bija attiecīgi par 24 % un 12 % augstāks, nekā vairākas zāļu devas perorāli lietojušiem vīriešiem. Tomēr, koriģējot Cmax un AUC saskaņā ar ķermeņa masu, iegūtie rezultāti bija vienādi abiem dzimumiem. Devas koriģēšana atkarībā no dzimuma nav nepieciešama.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos, kopumā, ietekme tika konstatēta, ja devas būtiski pārsniedza maksimālās cilvēkiem paredzētās devas.

Ar žurkām iegūtie farmakokinētiskās modelēšanas un simulācijas dati liecina, ka, vienlaikus lietojot febuksostatu, merkaptopurīna/azatioprīna deva jāsamazina līdz 20 % vai mazāk no iepriekš izrakstītās devas, lai izvairītos no iespējamām hematoloģiska rakstura izmaiņām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kancerogenitāte, mutagenitāte, auglības traucējumi

Žurku tēviņiem, kas bija saņēmuši lielas devas (apmēram 11 reižu lielākas nekā cilvēki) un kam bija ksantīna akmeņi, tika novērots statistiski nozīmīgs urīnpūšļa audzēju (pārejas šūnu papilomas un karcinomas) skaita pieaugums. Peļu un žurku tēviņiem un mātītēm jebkura cita veida audzēju sastopamība būtiski nepalielinājās. Šīs atrades ir atzītas par sugai specifisku purīnu metabolisma izpausmi un urīna sastāva īpatnību, kam nav nozīmes klīniskajā praksē.

Genotoksicitātes standarta testi neatklāja bioloģiski nozīmīgu febuksostata genotoksisku iedarbību.

Perorāli ievadītas febuksostata devas līdz 48 mg/kg/dienā tika atzītas par tādām, kas neietekmē žurku tēviņu un mātīšu auglību un spēju vairoties.

Febuksostata negatīva iedarbība uz auglību, teratogēna iedarbība vai kaitējums auglim netika konstatēts. Žurku mātītēm, kas bija saņēmušas 4,3 reizes lielāku devu nekā cilvēki, tika konstatēta toksiska iedarbība, samazinājās atradināšanas indekss un aizkavējās mazuļu attīstība. Teratoloģijas pētījumos, kuros grūsnas žurkas saņēma apmēram 4,3 reizes un grūsni truši - apmēram 13 reižu lielākas devas nekā cilvēki, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hidroksipropilceluloze

Poloksamērs 407, mikronizēts

Silīcija dioksīds, hidratēts

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts

Titāna dioksīds E 171

Polietilēnglikols / makrogols 4000

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds E172

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH / PVDH-alumīnija blisteri

Febuxostat Zentiva 120 mg ir pieejams 14, 28, 42, 56, 84 un 98 apvalkoto tablešu iepakojumā.

 Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Dolní Měcholupy

Čehija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

19-0054

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 28.03.2019

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS** 03/2022