

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Mylan 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati (*Febuxostatium*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 236,0 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane kapslikujuline kaksikkumer tablett (ligikaudu 16 × 7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „FX3”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kroonilise hüperurikeemia ravi seisundite korral, mil on toimunud uraadi ladestumine (sealhulgas varasem või olemasolev podagrasõlm ja/või podagra). Febuxostat Mylan on näidustatud täiskasvanutele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Febuxostat Mylan'i soovitatav suukaudne annus on 80 mg üks kord ööpäevas toidukordadest sõltumatult. Kui seerumi kusihappetase on 2...4 nädala möödumisel > 6 mg/dl (357 µmol/l), võib kaaluda Febuxostat Mylan'i kasutamist 120 mg üks kord ööpäevas.

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

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

#### *Eakad*

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Ravimi ohutust ning efektiivsust raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole täielikult hinnatud (vt lõik 5.2).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Maksakahjustus*

Febüksostaadi kasutamise efektiivsust ja ohutust raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh klass C) ei ole uuritud.

Soovitav annus kerge maksakahjustusega patsientidele on 80 mg. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi kohta on vähe andmeid.

#### *Lapsed*

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

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Febuxostat Mylan'i tuleb võtta suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

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

#### Südame ja veresoonkonna häired

Südame isheemiatõvega või kongestiivse südamepuudulikkusega patsientide raviks ei ole soovitatav febüksostaati kasutada.

Uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv (defineeritud APTC (*Anti Platelet Trialists Collaboration*) tulemusnäitajad, sh kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult) oli febüksostaadi kogugrupis numbriliselt suurem, võrreldes allopurinooli grupiga APEX ja FACT uuringus (1,3 vs. 0,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), aga mitte CONFIRMS uuringus (vt lõik 5.1 uuringute detailsete andmete kohta). Kombineeritud 3. faasi uuringutes (APEX, FACT ja CONFIRMS uuringud) oli uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv 0,7 vs. 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalistes jätku-uuringutes oli uurijate teatatud APTC juhtude arv febüksostaadi ja allopurinooli korral vastavalt 1,2 ja 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Need erinevused ei olnud statistiliselt olulised ja põhjuslikku seost febüksostaadiga ei leitud. Neil patsientidel tehti riskiteguritena kindlaks ateroskleroosi ja/või müokardiinfarkti või kongestiivse südamepuudulikkuse esinemine anamneesis.

#### Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

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

Patsiente tuleb teavitada allergiliste ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Ravi febüksostaadiga tuleb kohe lõpetada, kui tekivad tõsised allergilised ülitundlikkusreaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varasemat ravimi võtmise lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud allergiline ülitundlikkusreaktsioon, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge anafülaktiline reaktsioon/šokk, ei tohi febüksostaati sellele patsiendile enam kunagi anda.

#### Ägedad podagrahood (podagra ägenemine)

Esmakordset ravi febüksostaadiga võib alustada alles pärast ägeda podagrahoos täielikku möödumist. Ravi algul võib esineda podagra ägenemist, kuna muutused seerumi kusihappetasemes mobiliseerivad kudedes ladestunud uraati (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ravi alustamisel febüksostaadiga on soovitatav

kasutada vähemalt 6 kuu jooksul ägenemise ennetamiseks mittesteroidset põletikuvastast ravimit või kolhitsiini (vt lõik 4.2).

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

### Ksantiini ladestumine

Patsientidel, kellel on uraadi moodustumise määr tunduvalt tõusnud (nt pahaloomulise haiguse ja selle ravi korral, Leschi-Nyhani sündroomi korral), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis tõusta harvadel juhtudel nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma. Kuna febüksostaadiga kogemused puuduvad, ei ole seda ravimit soovitatav neil patsientidel kasutada.

### Merkaptopuriin/asatiopriin

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

Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida, on soovitatav vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust (vt lõik 4.5). Vastavalt rottidel läbi viidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsiooni analüüsile tuleb samaaegsel manustamisel febüksostaadiga vähendada merkaptopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

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

### Siiratud elunditega patsiendid

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

### Teofülliin

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

### Maksahäired

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

### Kilpnäärmehäired

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

### Laktoos

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

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Merkaptopuriin/asatiopriin

Febuksostaadi XO inhibeerimisele avalduva toimemehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febuksostaadi XO-d inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja toksilisust. Koostoime uuringuid ravimitega (välja arvatud teofülliin), mis metaboliseeritakse XO poolt, pole inimestel läbi viidud.

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

Febuksostaadi ja muu tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud. Febuksostaadi ohutuse kohta muu tsütotoksilise ravi ajal andmed puuduvad.

### Rosiglitason/CYP2C8

*In vitro* uuringud on näidanud, et febüksostaat on nõrk CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus tervetele uuritvatele manustati samaaegselt 120 mg febüksostaati üks kord ööpäevas koos ühekordse 4 mg suukaudse rosiglitasoniga, puudus toime rosiglitasoni farmakokineetikale ja selle metaboliidile N-desmetüülrosiglitasonile, mis viitab sellele, et febüksostaat ei ole CYP2C8 inhibiitor *in vivo*. Seega febüksostaadi ja rosiglitasoni või muu CYP2C8 substraadi samaaegne manustamine ei nõua tõenäoliselt nende ravimite annuse kohandamist.

### Teofülliin

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

### Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

Febuksostaadi metabolism sõltub uridiini glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümidest. Glükuronidatsiooni inhibeervad ravimid, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja probenetsiid, võivad teoreetiliselt mõjutada febüksostaadi eliminatsiooni. Tervetel uuritavatel kaasnes febüksostaadi ja naprokseeni 250 mg kaks korda ööpäevas samaaegse kasutamisega febüksostaadi ekspositsiooni suurenemine ( $C_{max}$  28%, AUC 41% ja  $t_{1/2}$  26%). Kliinilistes uuringutes ei seostatud naprokseeni ega teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite/Cox-2 inhibiitorite kasutamist kõrvalnähtude kliiniliselt olulise sagenemisega.

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

### Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

Tugevad UGT-ensüümide indutseerijad võivad põhjustada febüksostaadi metabolismi suurenemist ja efektiivsuse vähenemist. Seepärast on soovitatav jälgida 1...2 nädala jooksul pärast ravi alustamist tugeva glükuronidatsiooni indutseeriva ainega seerumi kusi happetaset. Samas võib ravi katkestamine indutseeriva ainega suurendada febüksostaadi taset vereplasmas.

### Kolhitsiin/indometatsiin/hüdroklorotiasiid/varfariin

Febuksostaati võib manustada koos kolhitsiini või indometatsiiniga, ilma et febuksostaadi või samaaegselt manustatava toimeaine annust oleks vaja kohandada.

Febuksostaadi annust ei ole vaja kohandada samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga.

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

#### Desipramiin/CYP2D6 substraadid

Febuksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete uuritavatega suurenes 120 mg febuksostaadi üks kord ööpäevas manustamise tulemusena CYP2D6 substraadi desipramiini kõveraalne pindala keskmiselt 22% võrra, mis näitab febuksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeerivat toimet CYP2D6 ensüümile *in vivo*.

Seega ei ole eelduste kohaselt vaja febuksostaadi manustamisel koos teiste CYP2D6 substraatidega nende ühendite annuseid kohandada.

#### Antatsiidid

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

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Väga piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita febuksostaadi kahjulikku toimet rasedusele ja loote/vastsündinu tervisele. Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule või sünnitusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Febuksostaati ei tohi kasutada raseduse ajal.

#### Imetamine

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

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

## Kokkuvõte ohutusprofiilist

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

## Kõrvaltoimed tabelis

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

*Tabel 1: Kõrvaltoimed kombineeritud 3. faasi pikaajalistes jätku-uuringutes ja turuletulekujärgsed andmed*

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Harv</u> Pantsütopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos*
Immuunsüsteemi häired	<u>Harv</u> Anafülaktiline reaktsioon*, ülitundlikkus ravimi suhtes*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres
Silma kahjustused	<u>Harv</u> Hägune nägemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Sage***</u> Podagrahood <u>Aeg-ajalt</u> Suhkurtõbi, hüperlipideemia, isu vähenemine, kehakaalu tõus <u>Harv</u> Kehakaalu vähenemine, isu suurenemine, anoreksia
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> Libiido langus, unetus <u>Harv</u> Närvilisus
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> Peavalu <u>Aeg-ajalt</u> Pearinglus, paresteesia, hemiparees, unisus, maitsetundlikkuse muutus, hüpoesteesia, hüposmia
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Harv</u> Tinnitus
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u> Atriaalne fibrillatsioon, südamepekslemine, häired EKG-l
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Hüpertensioon, õhetus, kuumahood
Hingamisteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Düspnoe, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kõha
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Diarröa**, iiveldus <u>Aeg-ajalt:</u> Kõhuvalu, pingetunde kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, sage roojamine, kõhupuhitus, ebamugavustunne seedetraktis <u>Harv</u> Pankreatiit, haavandid suus

Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalded** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Nahalööve (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud harvem, vt allpool) <u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, kihelus, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve. <u>Harv</u> Toksiline epidermaalnekroolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödeem*, reaktsioon ravimi suhtes koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, (tõsine) generaliseerunud lööve*, erüteem, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, pruriitiline lööve*, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve, alopeetsia, hüperhidroos
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Artralgia, artriit, müalgia, lihas-skeleti valu, lihasnõrkus, lihasspasm, lihasjäikus, bursiit <u>Harv</u> Rabdomüolüüs*, liigesjäikus, lihas-skeleti jäikus
Neerude ja kuseteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Proteinuuria, nefrolitiaas, hematuuria, pollakiuuria, neerupuudulikkus <u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*, tungiv vajadus urineerida
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Aeg-ajalt</u> Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> Ödeem <u>Aeg-ajalt</u> Väsimus, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus <u>Harv</u> Janu
Uuringud	<u>Aeg-ajalt</u> Vere amülaasitaseme tõus, trombotsüütide arvu kasv, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinitaseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere ureeataseme tõus, vere trigütseriiditaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumi sisalduse suurenemine <u>Harv</u> Vere glükoositaseme suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, punavererakkude vähenemine, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi suurenemine*

\* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

\*\* Ravist tingitud mittenakkuslikku diarröad ja kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides kombineeritud 3. faasi uuringutes esineb sagedamini patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kolhitsiini

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



## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadest tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadi suhtes, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskestade haavanditega ning silma ärritusega.

Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadi suhtes võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupatsioon, generaliseerunud või eksfoliatiivne lööve, samuti naha haavandid, näo turse, palavik, hematoloogilised kõrvalekalded, nagu trombotsütopeenia ja eosinofiilia ning ühe või mitme organi kaasatus (maks või neerud, sh tubulaarne interstitsiaalne nefriit) (vt lõik 4.4).

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

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral tuleb patsiendile anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

### Toimemehhanism

Kusihape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksaantiin → ksantiin → kusihape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-ärüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihappetaseme alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febüksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febüksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Terapeutilistel kontsentratsioonidel ei inhibeeri febüksostaat teisi puriinide või pürimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksaantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaatdekarboksülaasi ega puriinnukleosiidfosforülaasi.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Febüksostaadi efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi olulises uuringus (kaks olulist uuringut APEX ja FACT ja lisaks allpool kirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsientidega. Igas 3. faasi olulises uuringus alandas ja säilitas febüksostaat seerumi kusihappetasemeid paremini kui allopurinool. APEX ja FACT uuringutes oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel olid seerumi kusihappetasemed 3 viimasel kuul < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast febüksostaadi müügiloa väljastamist, oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel seerumi

kusihappe tasemed olid viimasel visiidil < 6,0 mg/dl. Siiratud elundiga patsiente neis uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

*Uuring APEX:* allopurinooli ja platseebokontrolliga febüksostaadi uuring (APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n = 134), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 267), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 269), febüksostaat 240 mg üks kord ööpäevas (n = 134) või allopurinool (300 mg üks kord ööpäevas [n = 258] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli ≤ 1,5 mg/dl, või 100 mg üks kord ööpäevas [n = 10] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Ohutuse hindamiseks kasutati annust 240 mg febüksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

Uuring APEX näitas nii febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid allopurinooli annuseid 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) kasutanud ravirühmaga, seerumi kusihappetaseme (sUA) vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l) (vt tabel 2 ja joonis 1).

*Uuring FACT:* allopurinooli kontrolliga febüksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 256), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 251) või allopurinool 300 mg üks kord ööpäevas (n = 253).

Uuring FACT näitas nii febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid allopurinooli annust 300 mg kasutanud ravirühmaga, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l).

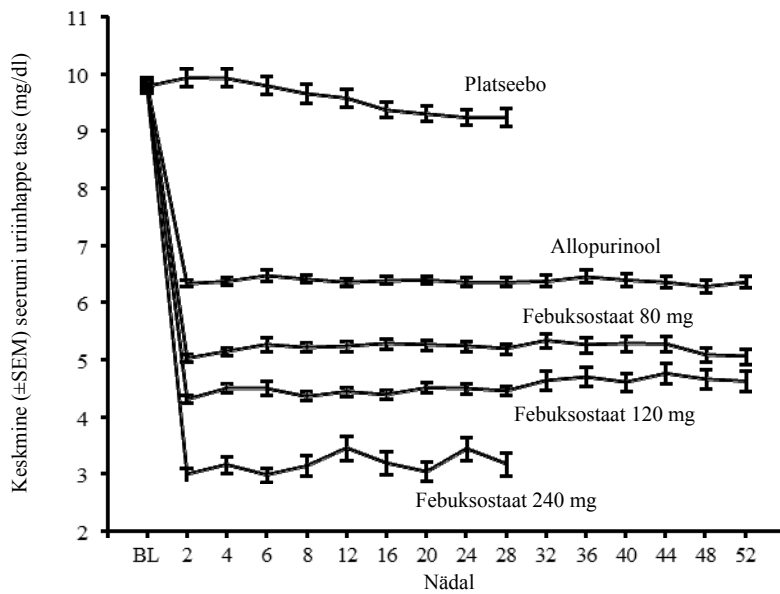
Kokkuvõtte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2:

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

Uuring	Febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas	Febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	Allopurinool 300/ 100 mg üks kord ööpäevas <sup>1</sup>
APEX (28 nädalat)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 nädalat)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Koond- tulemused	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)
<sup>1</sup> koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord ööpäevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) või 300 mg üks kord ööpäevas (n = 509). * p < 0,001 vs. allopurinool, # p < 0,001 vs. 80 mg			

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

**Joonis 1. Keskmised seerumi kusihappetasemed kombineeritud olulistest 3. faasi uuringutes**



BL = algtaase, SEM = keskmise standardviga

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

Annust 240 mg febüksostaati kasutati febüksostaadi ohutuse hindamiseks soovituslikust annusest kaks korda kõrgema annusena.

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

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

#### *Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja*

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

Tervetel uuritavatel seerumi kusihapekontsentratsiooni protsentuaalse alanemise kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud olenemata nende neerufunktsioonist (normaalse neerufunktsiooniga rühmas 58% ja raske neerude funktsioonihäirega rühmas 55%).

Neerukahjustusega podagra patsientide prospektiivne analüüs CONFIRMS uuringus näitas, et febüksostaat oli oluliselt efektiivsem seerumi kusihappe taseme langetamisel  $< 6$  mg/dl tasemele võrreldes allopurinooli 300 mg/200 mg puhul patsientidel, kel oli podagra koos kaasuva kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (65% uuritud patsientidest).

*Esmane tulemusnäitaja patsientide alarühmas, kellel sUA  $\geq 10$  mg/dl*

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul sUA  $\geq 10$  mg/dl.

Febüksostaadiga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA  $< 6,0$  mg/dl kolmel viimasel visiidil) 41% (80 mg üks kord ööpäevas), 48% (120 mg üks kord ööpäevas) ja 66% (240 mg üks kord ööpäevas) patsientidest, võrreldes 9%-ga allopurinooli 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA  $< 6,0$  mg/dl viimasel visiidil), kelle kusihappe tase ravi alguses oli  $\geq 10$  mg/dl ja kes said febüksostaati 40 mg üks kord ööpäevas, oli 27% (66/249), febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas, oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord ööpäevas, oli 31% (72/230).

*Kliinilised tulemused: podagrahoo ravi vajanud patsientide osakaal*

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

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

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

CONFIRMS uuringu puhul oli patsientide osakaal, kes vajas ravi podagrahoo korral (1. päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febüksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febüksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud erinevust patsientide osakaalus, kes vajasisid ravi podagrahoo vastu.

*Pikaajalised avatud jätku-uuringud.*

EXCEL uuring (C02-021): Excel uuring oli kolmeaastase kestusega 3. faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud allopurinooli kontrolliga ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud olulise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 649), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 292) ja allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas (n = 145). Ligikaudu 69% patsientidest ei vajanud ravi muutmist, et saavutada lõplik stabiilne ravi. Patsiendid, kel oli kolm järjestikust sUA taseme väärtust  $> 6,0$  mg/ml eemaldati.

Seerumi kusihappe tase aja jooksul säilis (s.t. 91%-l ja 93%-l patsientidest, keda esialgselt raviti vastavalt 80 mg ja 120 mg febüksostaadiga, oli sUA  $< 6$  mg/dl 36. kuul).

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

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

FOCUS uuring (TMX-01-005) oli viieaastase kestusega 2. faasi avatud mitmekeskuseline ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud 4-nädalase topeltpimedate febüksostaadi annustamise uuringu TMX-00-004.

Uuringusse kaasati 116 patsienti, kes said esialgu 80 mg febüksostaati üks kord ööpäevas. 62%-l polnud annust vaja kohandada, et säilitada sUA < 6 mg/dl ja 38% vajasisid annuse kohandamist, et saavutada lõplik stabiilne annus.

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

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

### Imendumine

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

Pärast korduvaid suukaudseid 80 mg annuseid üks kord ööpäevas või ühekordset 120 mg annust koos suure rasvasisaldusega söögiga vähenes  $C_{max}$  vastavalt 49% ja 38% võrra ja AUC 18% ja 16% võrra. Siiski ei täheldatud uuringutes kliiniliselt olulist muutust seerumi kusihappekontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib febüksostaati manustada toidust sõltumatult.

### Jaotumine

Febüksostaadi jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni korral ( $V_{ss}/F$ ) on pärast suukaudseid 10...300 mg annuseid 29...75 l. Febüksostaat seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 99,2% ulatuses ning on 80 mg ja 120 mg annustega saavutatud kontsentratsioonivahemikus konstantne. Aktiivsed metaboliidid seonduvad plasmavalkudega ligikaudu 82% kuni 91% ulatuses.

## Biotransformatsioon

Febuksostaat metaboliseerub ulatuslikult konjugeerimise teel uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UDPGT) ensüümsüsteemi kaudu ja oksüdatsiooni teel tsütokroom P450 (CYP) süsteemi kaudu. Kindlaks on määratud neli farmakoloogiliselt aktiivset hüdroksüülmetaboliiti, millest kolme esineb inimese vereplasmas. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et neid oksüdatiivseid metaboliite moodustavad eelkõige CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 või CYP2C9 ning febuksostaatglükuronidi moodustavad eelkõige UGT 1A1, 1A8, ja 1A9.

## Eritumine

Febuksostaat eritub nii maksa kui ka neerude kaudu. Pärast <sup>14</sup>C-märgistusega febuksostaadi 80 mg suukaudsest annusest väljus ligikaudu 49% annusest uriiniga muutumatul kujul febuksostaadina (3%), toimeaine atsüülgükroniidina (30%), selle teadaolevate oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (13%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (3%). Lisaks uriiniga eritumisele väljus ligikaudu 45% annusest roojaga muutumatul kujul febuksostaadina (12%), toimeaine atsüülgükroniidina (1%), selle oksüdatiivsete metaboliitide ja nende konjugaatidena (25%) ning teiste mitteteadaolevate metaboliitidena (7%).

## Neerukahjustus

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

## Maksakahjustus

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

## Vanus

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

## Sugu

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

## Kantserogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine

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

Standardsed genotoksilisuse analüüsid ei näidanud febüksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Magneesiumstearaat  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Krospovidoon  
Talk

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Etüültselluloos  
Kollane raudoksiid (E172)  
Triatsetiin  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

(PVC/oPA/Alu)/alumiiniumist (lisatud desikant) blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 84 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28, 84 tabletti, ja perforeeritud üksikannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 × 1 tabletti.

(PVC/oPA/Alu)/Alu blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 42 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28 tabletti, ja perforeeritud üksikannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti, ning mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (2 pakendit, kummaski 42) tabletti.

Desikandiga polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga HDPE pudel, mis sisaldab 28 või 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**



Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Mylan 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati (*Febuxostatium*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 354,0 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane kapslikujuline kaksikkumer tablett (ligikaudu 18 × 8 mm), mille ühele küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „FX4”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Febuxostat Mylan on näidustatud kroonilise hüperurikeemia raviks selliste seisundite korral, mil on toimunud uraadi ladestumine (sealhulgas varasem või olemasolev podagrasõlm ja/või podagra).

Febuxostat Mylan on näidustatud hüperurikeemia ennetamiseks ja raviks täiskasvanud patsientidel, kes saavad kemoterapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate raviks ja kellel esineb mõõdukas kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi (TLS) risk.

Febuxostat Mylan on näidustatud täiskasvanutele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Podagra*

Febuxostat Mylan'i soovitatav suukaudne annus on 80 mg üks kord ööpäevas toidukordadest sõltumatult. Kui seerumi kusihappetase on 2...4 nädala möödumisel > 6 mg/dl (357 µmol/l), võib kaaluda Febuxostat Mylan'i kasutamist 120 mg üks kord ööpäevas.

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

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

##### *Tuumori lüüsi sündroom*

Febuxostat Mylan'i soovitatav suukaudne annus on 120 mg üks kord ööpäevas sõltumata söögiaegadest.

Ravi Febuxostat Mylan'iga tuleb alustada 2 päeva enne tsütotoksilist ravi ja jätkata vähemalt 7 päeva, kuid vastavalt kemoterapia kestusele võib ravi sõltuvalt kliinilisest otsusest pikendada 9 päevani.

### *Eakad*

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Ravimi ohutust ning efektiivsust raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole täielikult hinnatud (vt lõik 5.2).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Maksakahjustus*

Febuksostaadi kasutamise efektiivsust ja ohutust raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh klass C) ei ole uuritud.

*Podagra*: Soovitav annus kerge maksakahjustusega patsientidele on 80 mg. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi kohta on vähe andmeid.

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

### *Lapsed*

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

### Manustamisviis

Suukaudne.

Febuxostat Mylan'i tuleb võtta suu kaudu ja seda võib võtta koos söögiga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Südame ja veresoonehaigused

#### Kroonilise hüperurikeemia ravi

Südame isheemiatõvega või kongestiivse südamepuudulikkusega patsientide raviks ei ole soovitatav febüksostaadi kasutada. Uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv (defineeritud APTC (*Anti Platelet Trialists Collaboration*) tulemusnäitajad, sh kardiovaskulaarne suurem, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult) oli febüksostaadi kogugrupis numbriliselt suurem, võrreldes allopurinooli grupiga APEX ja FACT uuringus (1,3 vs. 0,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), aga mitte CONFIRMS uuringus (vt lõik 5.1 uuringute detailsete andmete kohta). Kombineeritud 3. faasi uuringutes (APEX, FACT ja CONFIRMS uuringud) oli uurijate teatatud kardiovaskulaarsete APTC juhtude arv 0,7 vs. 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalistes jätku-uuringutes oli uurijate teatatud APTC juhtude arv febüksostaadi ja allopurinooli korral vastavalt 1,2 ja 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Need erinevused ei olnud statistiliselt olulised ja põhjuslikku seost febüksostaadiga ei leitud. Neil patsientidel tehti riskiteguritena kindlaks ateroskleroosi ja/või müokardiinfarkti või kongestiivse südamepuudulikkuse esinemine anamneesis.

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

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

### Allergia/ülitundlikkus ravimi suhtes

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

Patsiente tuleb teavitada allergiliste ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8). Ravi febüksostaadiga tuleb kohe lõpetada, kui tekivad tõsised allergilised ülitundlikkusreaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, kuna varasemat ravimi võtmise lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on tekkinud allergiline ülitundlikkusreaktsioon, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge anafülaktiline reaktsioon/šokk ei tohi febüksostaati sellele patsiendile enam kunagi anda.

### Ägedad podagrahood (podagra ägenemine)

Esmakordset ravi febüksostaadiga võib alustada alles pärast ägeda podagrahoogu täielikku möödumist. Ravi algul võib esineda podagra ägenemist, kuna muutused seerumi kusihappetasemes mobiliseerivad kudedes ladestunud uraati (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ravi alustamisel febüksostaadiga on soovitatav kasutada vähemalt 6 kuu jooksul ägenemise ennetamiseks mittesteroidset põletikuvastast ravimit või kolhitsiini (vt lõik 4.2).

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

### Ksantiini ladestumine

Patsientidel, kellel on uraadi moodustumise määr tunduvalt tõusnud (nt pahaloomulise haiguse ja selle ravi korral, Leschi-Nyhani sündroom), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis tõusta harvadel juhtudel nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma. Seda ei ole febüksostaadiga täheldatud pöördelistes uuringutes tuumori lüüsi sündroomi korral. Kuna kogemus febüksostaadiga puudub, ei ole selle kasutamine Leschi-Nyhani sündroomiga patsientidel soovitatav.

### Merktopuriin/asatiopriin

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

Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida, on soovitatav vähendada merktopuriini/asatiopriini annust (vt lõik 4.5). Vastavalt rottidel läbiviidud prekliinilise uuringu andmete modelleerimise ja simulatsiooni analüüsile tuleb samaaegsel manustamisel febüksostaadiga vähendada merktopuriini/asatiopriini annust kuni 20% või vähem eelnevalt määratud annusest, et vältida võimalikke hematoloogilisi kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.5 ja 5.3).

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

### Siiratud elunditega patsiendid

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

## Teofülliin

80 mg febeksostaadi ja üksikannusena 400 mg teofülliooni samaaegne manustamine tervetele uuritavatele ei näidanud mingisuguseid farmakokineetilisi koostoimeid (vt lõik 4.5). Febeksostaadi annuses 80 mg võib kasutada patsientidel, keda ravitakse samal ajal teofülliiniga, ilma, et see suurendaks teofülliooni plasmataset.

Febeksostaadi annuse 120 mg kohta andmed puuduvad.

## Maksahäired

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

## Kilpnäärmehäired

Pikaajalistes avatud jätku-uuringutes pikaajalist ravi febeksostaadiga saavatel patsientidel (5,5%) täheldati TSH-väärtuste tõusu ( $>5,5 \mu\text{IU/ml}$ ). Febeksostaadi kasutamisel patsientidel, kellel on kilpnäärme funktsioonis muutusi, peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.1).

## Laktoos

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

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

### Merkaptopuriin/asatiopriin

Febeksostaadi XO inhibeerimisele avalduva toime mehhanismi tõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Febeksostaadi XO-d inhibeeriv toime võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni ja toksilisust. Koostoime uuringuid ravimitega (välja arvatud teofülliin), mis metaboliseeritakse XO poolt, pole inimestel läbi viidud.

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

Febeksostaadi ja muu tsütotoksilise keemiaravi koostoimet ei ole uuritud.

Tuumori lüüsi sündroomi pöörangulises uuringus manustati 120 mg febeksostaadi ööpäevas patsientidele, kellel kasutati erinevaid kemoterapia raviskeeme, sealhulgas monoklonaalseid antikehi. Samas ei uuritud selles uuringus ravim-ravim ja ravim-haigus interaktsioone. Seetõttu ei saa välistada võimalikke koostoimeid teiste samaaegselt manustatavate tsütotoksiliste ravimitega.

### Rosiglitason/CYP2C8

*In vitro* uuringud on näidanud, et febeksostaat on nõrk CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus tervetele uuritavatele manustati samaaegselt 120 mg febeksostaati üks kord ööpäevas koos ühekordse 4 mg suukaudse rosiglitasoniga, puudus toime rosiglitasoni farmakokineetikale ja selle metaboliidile N-desmetüülrösiglitasonile, mis viitab sellele, et febeksostaat ei ole CYP2C8 inhibiitor *in vivo*. Seega, febeksostaadi ja rosiglitasoni või muu CYP2C8 substraadi samaaegne manustamine ei nõua tõenäoliselt nende ravimite annuse kohandamist.

## Teofülliin

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

#### Naprokseen ja teised glükuronidatsiooni inhibiitorid

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

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

#### Glükuronidatsiooni indutseerivad ained

Tugevad UGT-ensüümide indutseerijad võivad põhjustada febüksostaadi metabolismi suurenemist ja efektiivsuse vähenemist. Seepärast on soovitatav jälgida 1...2 nädala jooksul pärast ravi alustamist tugeva glükuronidatsiooni indutseeriva ainega seerumi kusihappetaset. Samas võib ravi katkestamine indutseeriva ainega suurendada febüksostaadi taset vereplasmas.

#### Kolhitsiin/indometatsiin/hüdroklorotiasiid/varfariin

Febuksostaadi võib manustada koos kolhitsiini või indometatsiiniga, ilma et febüksostaadi või samaaegselt manustatava toimeaine annust oleks vaja kohandada.

Febuksostaadi annust ei ole vaja kohandada samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga.

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

#### Desipramiin/CYP2D6 substraadid.

Febuksostaat osutus nõrgaks CYP2D6 inhibiitoriks *in vitro*. Uuringus tervete uuritavatega suurenes 120 mg febüksostaadi üks kord ööpäevas manustamise tulemusena CYP2D6 substraadi desipramiini kõveraallane pindala keskmiselt 22% võrra, mis näitab febüksostaadi potentsiaalselt nõrka inhibeervat toimet CYP2D6 ensüümile *in vivo*. Seega ei ole eelduste kohaselt vaja febüksostaadi manustamisel koos teiste CYP2D6 substraatidega nende ühendite annuseid kohandada.

#### Antatsiidid

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

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Väga piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita febüksostaadi kahjulikku toimet rasedusele ja loote/vastsündinu tervisele. Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule või sünnitusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Febüksostaati ei tohi kasutada raseduse ajal.

### Imetamine

Ei ole teada, kas febüksostaat eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on see toimeaine eritunud rinnapiima ja kahjustanud imetavate poegade arengut. Ohtu imikule ei saa välistada. Imetamise ajal ei tohi febüksostaati kasutada.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Podagraha patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes (4072 patsienti ravitud annuses vähemalt 10 mg kuni 300 mg) ja turuletulekujärgsetes uuringutes podagrahood, maksafunktsiooni kõrvalekalded, diarröa, iiveldus, peavalu, lööve ja turse. Need kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega. Turuletulekujärgselt on teatatud ka harvadest tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadi suhtes, millest mõni on seotud süsteemsete sümptomitega.

### Kõrvaltoimed tabelis

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

Esinemissagedused põhinevad podagraha patsientide uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

*Tabel 1. Kõrvaltoimed kombineeritud 3. faasi pikaajalistes jätku-uuringutes ja turuletulekujärgsed andmed podagraha patsientidel.*

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Harv</u> Pantsütopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos*
Immuunsüsteemi häired	<u>Harv</u> Anafülaktiline reaktsioon*, ülitundlikkus ravimi suhtes*
Endokriinsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres
Silma kahjustused	<u>Harv</u> Hägune nägemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Sage***</u> Podagrahood

	<u>Aeg-ajalt</u> Suhkurtõbi, hüperlipideemia, isu vähenemine, kehakaalu tõus <u>Harv</u> Kehakaalu vähenemine, isu suurenemine, anoreksia
Psühhiaatrilised häired	<u>Aeg-ajalt</u> Libiido langus, unetus <u>Harv</u> Närvilisus
Närvisüsteemi häired	<u>Sage</u> peavalu <u>Aeg-ajalt</u> pearinglus, paresteesia, hemiparees, unisus, maitsetundlikkuse muutus, hüpoesteesia, hüposmia
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Harv</u> Tinnitus
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u> Atriaalne fibrillatsioon, südamepekslemine, häired EKG-l, Hisi kimbu vasaku sääre blokaad (vt lõik „Tuumori lüüsi sündroom“), siinustahükardia (vt lõik „Tuumori lüüsi sündroom“)
Vaskulaarsed häired	<u>Aeg-ajalt</u> Hüpertensioon, õhetus, kuumahood, hemorraagia (vt lõik „Tuumori lüüsi sündroom“)
Hingamisteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Düspnoe, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kõha
Seedetrakti häired	<u>Sage</u> Diarröa**, iiveldus <u>Aeg-ajalt:</u> Kõhuvalu, pingetunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, sage roojamine, kõhupuhitus, ebamugavustunne seedetraktis <u>Harv</u> pankreatiit, haavandid suus
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> Maksa funktsionaalsete testide kõrvalekalded** <u>Aeg-ajalt</u> Kolelitiaas <u>Harv</u> Hepatiit, kollasus*, maksa kahjustus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> Nahalööve, (sh erinevat tüüpi lööbed, millest on teatatud harvem, vt allpool) <u>Aeg-ajalt</u> Dermatiit, nõgestõbi, kihelus, naha värvuse muutus, naha haavandid, petehhia, makulaarne lööve, makulo-papuloosne lööve, papuloosne lööve. <u>Harv</u> Toksiline epidermaalnekrolüüs*, Stevensi-Johnsoni sündroom*, angioödem*, reaktsioon ravimi suhtes koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, (tõsine) generaliseerunud lööve*, erüteem, eksfoliatiivne lööve, follikulaarne lööve, vesikulaarne lööve, pustulaarne lööve, pruriitiline lööve*, erütematoosne lööve, morbilliformne lööve, alopeetsia, hüperhidroos
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<u>Aeg-ajalt</u> Artralgia, artriit, müalgia, lihas-skeleti valu, lihaskõrval, lihasspasm, lihaskõrval, bursiit <u>Harv</u> Rabdomüolüüs*, liigesjäikus, lihas-skeleti jäikus



Neerude ja kuseteede häired	<u>Aeg-ajalt</u> Proteинуuria, nefrolitiaas, hematuuria, pollakiuuria, neerupuudulikkus <u>Harv</u> Tubulaarne interstitsiaalne nefriit*, tungiv vajadus urineerida
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Aeg-ajalt</u> Ereksioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> Ödeem <u>Aeg-ajalt</u> Väsimus, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus <u>Harv</u> Janu
Uuringud	<u>Aeg-ajalt</u> Vere amülaasitaseme tõus, trombotsüütide arvu kasv, leukotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere kreatiinitaseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus, hemoglobiinitaseme langus, vere ureeataseme tõus, vere trigütseriiditaseme tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, hematokriti vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi tõus, vere kaaliumi sisalduse suurenemine <u>Harv</u> vere glükoositaseme suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, punavererakkude vähenemine, vere aluselise fosfataasi suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi suurenemine*

\* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

\*\* Ravist tingitud mittenakkuslikku diarröad ja kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides kombineeritud 3. faasi uuringustes, esineb sagedamini patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kolhitsiini

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

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud harvadest tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest febüksostaadi suhtes, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalnekrolüüsist ja anafülaktilisest reaktsioonist/šokist. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalnekrolüüsi iseloomustab progressiivne nahalööve koos villide ja limaskesta haavanditega ning silma ärritusega.

Ülitundlikkusreaktsioone febüksostaadi suhtes võib seostada järgmiste sümptomitega: nahareaktsioonid, mida iseloomustab infiltreerunud makulopapuloosne erupatsioon, generaliseerunud või ekfoliatiivne lööve, samuti naha haavandid, näo turse, palavik, hematoloogilised kõrvalekalded nagu trombotsütopeenia ja eosinofiilia ning ühe või mitme organi kaasatus (maks või neerud sh tubulaarne interstitsiaalne nefriit) (vt lõik 4.4).

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

### Tuumori lüüsi sündroom

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Randomiseeritud topeltpimedas III faasi pöördelises uuringus FLORENCE (FLO-01), milles võrreldi febüksostaati allopurinooliga (346 patsienti, kes said kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja raviks ja kellel esines keskmine kuni kõrge risk TLS-i tekkeks), koges kõrvaltoimeid ainult

22 patsienti (6,4%), täpsemalt 11 patsienti (6,4%) kummaski ravirühmas. Enamus kõrvaltoimetest olid kas kerge või mõõduka raskusastmega.

Üldiselt ei toonud FLORENCE uuring lisaks eelnevale kogemusele febüksostaadiga podagra ravis välja ühtegi täpsemat ohutusprobleemi, välja arvatud järgmised kolm kõrvaltoimet (loetletud ülalpool tabelis 1).

#### Südame häired

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

#### Vaskulaarsed häired

*Aeg-ajalt:* hemorraagia

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral tuleb patsiendile anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Kusihaape on inimorganismis puriinide metabolismi lõppsaadus ning tekib kaskaadis hüpoksaantiin → ksantiin → kusihaape. Mõlemat sammu eelmainitud muundumisprotsessides katalüüsib ksantiinoksüdaas (XO). Febüksostaat on 2-arüültiasooli derivaat, mille ravitoime saavutatakse seerumi kusihaappetaseme alandamise teel XO selektiivse inhibeerimise kaudu. Febüksostaat on tugev selektiivne XO inhibiitor (NP-SIXO), mis ei ole puriin ning mis *in vitro* inhibeerib Ki-väärtust vähem kui ühe nanomooli võrra. On tõestatud, et febüksostaat inhibeerib tugevalt nii XO oksüdeeritud kui ka redutseeritud vormi. Terapeutilistel kontsentratsioonidel ei inhibeeri febüksostaat teisi puriinide või pürimidiini metabolismis osalevaid ensüüme, nimelt guaniindeaminaasi, hüpoksaantiinguaniin-fosforibosüültransferaasi, orotaatfosforibosüültransferaasi, orotidiinmonofosfaat-dekarboksülaasi ega puriin-nukleosiid-fosforülaasi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Podagra*

Febüksostaadi efektiivsust tõestati kolmes 3. faasi olulises uuringus (kaks olulist uuringut APEX ja FACT) ja lisaks allpool kirjeldatud CONFIRMS), mis viidi läbi 4101 hüperurikeemia ja podagra patsientidega. Igas 3. faasi olulises uuringus alandas ja säilitas febüksostaat seerumi kusihaappetasemeid paremini kui allopurinool. APEX ja FACT uuringutes oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel olid seerumi kusihaappetasemed 3 viimasel kuul < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). 3. faasi lisauuringus CONFIRMS, mille tulemused said teatavaks pärast febüksostaadi müügiloa väljastamist, oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel seerumi kusihaape tasemed olid viimasel visiidil < 6,0 mg/dl. Siiratud elundiga patsiente neis uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

*Uuring APEX*: allopurinooli ja platseebokontrolliga febüksostaadi uuring (APEX) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 28-nädalane uuring. Randomiseeriti tuhat seitsekümmend kaks (1072) patsienti: platseebo (n = 134), febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 267), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 269), febüksostaat 240 mg üks kord ööpäevas (n = 134) või allopurinool (300 mg üks kord ööpäevas [n = 258] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli ≤ 1,5 mg/dl, või 100 mg üks kord ööpäevas [n = 10] patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase ravi algul oli > 1,5 mg/dl ja ≤ 2,0 mg/dl). Ohutuse hindamiseks kasutati annust 240 mg febüksostaati (2 korda suurem soovitatud maksimaalsest annusest).

Uuring APEX näitas nii febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapäraseid allopurinooli annuseid 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) kasutanud ravirühmaga, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l) (vt tabel 2 ja joonis 1).

*Uuring FACT*: allopurinooli kontrolliga febüksostaadi uuring (FACT) oli 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline 52-nädalane uuring. Randomiseeriti 760 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 256), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 251) või allopurinool 300 mg üks kord ööpäevas (n = 253).

Uuring FACT näitas nii febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas kui ka febüksostaati 120 mg üks kord ööpäevas kasutanud ravirühmades ravimi statistiliselt olulist paremust, võrreldes tavapära st allopurinooli annust 300 mg kasutanud ravirühmaga, sUA vähendamisel alla 6 mg/dl (357 µmol/l).

Kokkuvõte tulemustest efektiivsuse esmase tulemusnäitaja põhjal on esitatud tabelis 2:

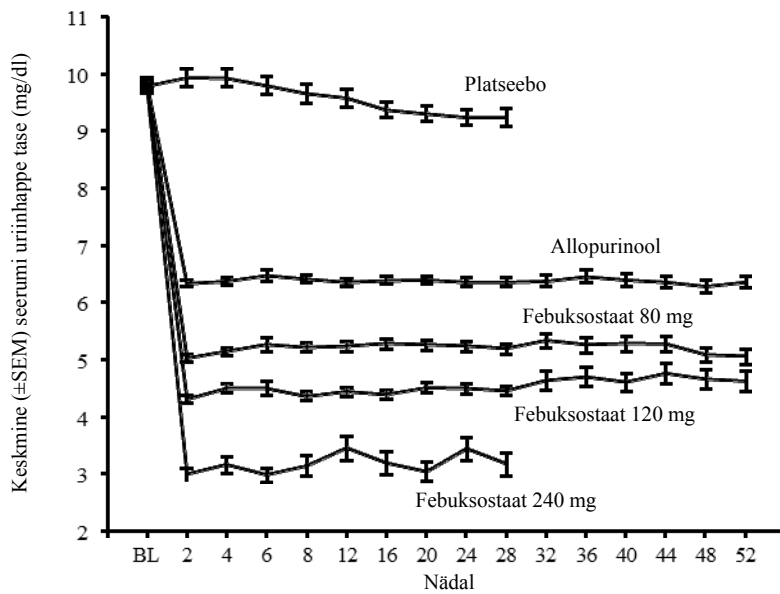
**Tabel 2**

**Patsientide osakaal, kelle seerumi kusihappetase oli < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) kolmel viimasel igakuisel visiidil**

Uuring	Febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas	Febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas	Allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas <sup>1</sup>
APEX (28 nädalat)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 nädalat)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Koond-tulemused	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)
<sup>1</sup> koondtulemused uuringus osalejatega, kes kasutasid kas 100 mg üks kord ööpäevas (n = 10: patsiendid, kelle seerumi kreatiniinitase oli > 1,5 ja ≤ 2,0 mg/dl) või 300 mg üks kord ööpäevas (n = 509). * p < 0,001 vs. allopurinool, # p < 0,001 vs. 80 mg			

Febüksostaat alandas seerumi kusihappetaset kiiresti ja püsivalt. 2. nädala visiidiks täheldati seerumi kusihappetaseme alanemist tasemeni < 6,0 mg/dl (357 µmol/l), mis püsis kogu ravi jooksul. Joonisel 1 on näidatud kahe pöördelise 3. faasi uuringu iga ravirühma keskmised seerumi kusihappetasemed aja jooksul.

**Joonis 1. Keskmised seerumi kusihappetasemed kombineeritud olulistest 3. faasi uuringutes**



BL = algtaase, SEM = keskmise standardviga

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

Annust 240 mg febüksostaati kasutati febüksostaadi ohutuse hindamiseks soovituslikust annusest kaks korda kõrgema annusena.

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

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

#### *Neerukahjustusega patsientide alarühma esmane tulemusnäitaja*

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

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

Neerukahjustusega podagra patsientide prospektiivne analüüs CONFIRMS uuringus näitas, et febüksostaat oli oluliselt efektiivsem seerumi kusihappe taseme langetamisel  $< 6$  mg/dl tasemele võrreldes allopurinooli 300 mg/200 mg puhul patsientidel, kel oli podagra koos kaasuva kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (65% uuritud patsientidest).

*Esmane tulemusnäitaja patsientide alarühmas, kellel sUA  $\geq 10$  mg/dl*

Ligikaudu 40%-l patsientidest (APEX ja FACT kokku) oli ravi algul sUA  $\geq 10$  mg/dl.

Febüksostaadiga saavutati selles alarühmas esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA  $< 6,0$  mg/dl kolmel viimasel visiidil) 41% (80 mg üks kord ööpäevas), 48% (120 mg üks kord ööpäevas) ja 66% (240 mg üks kord ööpäevas) patsientidest, võrreldes 9%-ga allopurinooli 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas kasutanud rühmas ja 0% platseebot kasutanud rühmas.

Patsientide osakaal CONFIRMS uuringus, kes saavutas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja (sUA  $< 6,0$  mg/dl viimasel visiidil), kelle kusihappe tase ravi alguses oli  $\geq 10$  mg/dl ja kes said febüksostaati 40 mg üks kord ööpäevas, oli 27% (66/249), febüksostaati 80 mg üks kord ööpäevas, oli 49% (125/254) ja allopurinooli 300 mg/200 mg üks kord ööpäevas, oli 31% (72/230).

*Kliinilised tulemused: podagrahoo ravi vajanud patsientide osakaal*

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

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

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

CONFIRMS uuringu puhul oli patsientide osakaal, kes vajas ravi podagrahoo korral (1. päev kuni 6. kuu) 31% ja 25% vastavalt febüksostaat 80 mg ja allopurinooli grupis. Febüksostaat 80 mg ja 40 mg grupis ei täheldatud erinevust patsientide osakaalus, kes vajasisid ravi podagrahoo vastu.

*Pikaajalised avatud jätku-uuringud.*

EXCEL uuring (C02-021): Excel uuring oli kolmeaastase kestusega 3. faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud allopurinooli kontrolliga ohutuse jätku-uuring patsientidel, kes olid lõpetanud olulise 3. faasi uuringu (APEX või FACT). Uuringusse kaasati kokku 1086 patsienti: febüksostaat 80 mg üks kord ööpäevas (n = 649), febüksostaat 120 mg üks kord ööpäevas (n = 292) ja allopurinool 300/100 mg üks kord ööpäevas (n = 145). Ligikaudu 69% patsientidest ei vajanud ravi muutmist, et saavutada lõplik stabiilne ravi. Patsiendid, kel oli kolm järjestikust sUA taseme väärtust  $> 6,0$  mg/ml eemaldati.

Seerumi kusihappe tase aja jooksul säilis (s.t. 91%-l ja 93%-l patsientidest, keda esialgselt raviti vastavalt 80 mg ja 120 mg febüksostaadiga, oli sUA  $< 6$  mg/dl 36. kuul).

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

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

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

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

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

#### Tuumori lüüsi sündroom

Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust tuumori lüüsi sündroomi ennetamises ja ravis hinnati uuringus FLORENCE (FLO-01). Febüksostaat näitas paremat ja kiiremat toimet uraatide sisalduse vähendamises võrreldes allopurinooliga.

FLORENCE oli randomiseeritud (1:1) topeltpime III faasi pöördeline uuring, milles võrreldi 120 mg üks kord ööpäevas febüksostaadi manustamist 200...600 mg allopurinooli ööpäevas [keskmine allopurinooli annus (± standardhälve): 349,7 ± 112,90 mg] manustamisega seerumi kusihappesisalduse kontrollimise seisukohast. Sobivad patsiendid pidid olema kandidaadid allopurinooliga raviks või mitte ravitud rasburikaasiga. Esmasteks tulemusnäitajateks olid algtasemest kuni 8. päevani seerumi kusihappesisalduse kõveraalne pindala (AUC sUA<sub>1-8</sub>) ja muutus seerumi kreatiniinisalduses (sC).

Uuringusse kaasati 346 hematoloogilise pahaloomulise kasvajaga patsienti, kes said kemoterapiat ja kellel esines keskmine või kõrge risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Keskmine AUC sUA<sub>1-8</sub> (mg × h/dl) oli febüksostaadi rühmas oluliselt väiksem (514,0 ± 225,71 vs. 708,0 ± 234,42; vähim ruutkeskmiste erinevus: -196,794, [95% usaldusvahemik: -238,600; -154,988] p < 0,0001). Lisaks oli febüksostaadi rühmas alates 24. tunnist ravi alustamisest ja igas ülejäänud ajapunktis oluliselt madalam keskmine seerumi kusihappesisaldus. Olulist erinevust febüksostaadi ja allopurinooli rühmade vahel ei esinenud keskmises seerumi kreatiniini sisalduse muutuses (%) (vastavalt 0,83 ± 26,98 febüksostaadi rühmas ja 4,92 ± 16,70 allopurinooli rühmas, vähim ruutkeskmiste erinevus: 4,0970, [95% usaldusvahemik: -0,6467; 8,8406] p = 0,0903). Seoses teiste tulemusnäitajatega ei leitud erinevust laboratoorses TLS-is (8,1% febüksostaadi rühmas ja 9,2% allopurinooli rühmas, suhteline risk: 0,875 [95% usaldusvahemik: 0,4408; 1,7369], p = 0,8488) ega kliinilises TLS-is (1,7% febüksostaadi rühmas ja 1,2% allopurinooli rühmas, suhteline risk: 0,994 [95% usaldusvahemik: 0,9691; 1,0199], p = 1,0000). Üldine raviga seotud nähtude ja sümptomite ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli febüksostaadi rühmas vastavalt 67,6% vs. 6,4% ning allopurinooli rühmas 64,7% vs. 6,4%. FLORENCE uuringus näitas febüksostaat võrreldes allopurinooliga paremat kontrolli seerumi kusihappesisalduse üle patsientidel, kes olid kavandatud saama seda ravimit. Febüksostaadi ja rasburikaasi võrdlevaid andmeid ei ole saada. Febüksostaadi efektiivsust ja ohutust ägeda raske TLS-iga patsientidel (s.t patsientidel, kellel teised kusihappesisaldust vähendavad ravimid ei toimi) ei ole välja selgitatud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

### Imendumine

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

Pärast korduvaid suukaudseid 80 mg annuseid üks kord ööpäevas või ühekordset 120 mg annust koos suure rasvasisaldusega söögiga vähenes  $C_{max}$  vastavalt 49% ja 38% võrra ja AUC 18% ja 16% võrra. Siiski ei täheldatud uuringutes kliiniliselt olulist muutust seerumi kusihappekontsentratsiooni vähenemise protsendis (80 mg korduv annus). Seepärast võib febüksostaati manustada toidust sõltumatult.

### Jaotumine

Febüksostaati jaotusmaht tasakaalukontsentratsiooni korral ( $V_{ss}/F$ ) on pärast suukaudseid 10...300 mg annuseid 29...75 l. Febüksostaat seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga) ligikaudu 99,2% ulatuses ning on 80 mg ja 120 mg annustega saavutatud kontsentratsioonivahemikus konstantne. Aktiivsed metaboliidid seonduvad plasmavalkudega ligikaudu 82% kuni 91% ulatuses.

### Biotransformatsioon

Febüksostaat metaboliseerub ulatuslikult konjugeerimise teel uridiindifosfaat-glükuronosültransferaasi (UDPGT) ensüümsüsteemi kaudu ja oksüdatsiooni teel tsütokroom P450 (CYP) süsteemi kaudu. Kindlaks on määratud neli farmakoloogiliselt aktiivset hüdroksülmetaboliiti, millest kolme esineb inimese vereplasmas. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosomidega näitasid, et neid oksüdatiivseid metaboliite moodustavad eelkõige CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 või CYP2C9 ning febüksostaatglükuronidi moodustavad eelkõige UGT 1A1, 1A8, ja 1A9.

### Eritumine

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

### Neerukahjustus

Pärast 80 mg febüksostaadi korduvaid annuseid oli kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel febüksostaadi  $C_{max}$  sama kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Febüksostaadi

keskmise AUC kokku suurenes normaalse neerufunktsiooniga rühmaga võrreldes (7,5 µg·h/ml) raske neerufunktsiooni häirega rühmas ligikaudu 1,8 korda tasemeni 13,2 µg·h/ml. Aktiivsete metaboliitide  $C_{max}$  ja AUC suurenesid vastavalt kuni 2- ja 4-kordselt. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole siiski annuse kohandamine vajalik.

#### Maksakahjustus

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

#### Vanus

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

#### Sugu

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

#### Kantserogenees, mutagenees, viljakuse kahjustamine

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

Standardsed genotoksilisuse analüüsid ei näidanud febeksostaadi bioloogiliselt asjakohast genotoksilist toimet.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**



## **6.1 Abiainete loetelu**

### Tableti sisu

Laktoos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Magneesiumstearaat  
Hüdroksüpropüülselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Krospovidoon  
Talk

### Tableti kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Etüülselluloos  
Kollane raudoksiid (E172)  
Triatsetiin  
Must raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

(PVC/oPA/Alu)/alumiiniumist (lisatud desikant) blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 84 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28, 84 tabletti, ja perforatsiooniga üksikuannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 × 1 tabletti.

(PVC/oPA/Alu)/Alu blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 42 tabletti, kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 28 tabletti, ja perforatsiooniga üksikuannusega blisterpakendid, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti, ning mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (2 pakendit, kummaski 42) tabletti.

Desikandiga polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga HDPE pudel, mis sisaldab 28 või 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Ungari

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele kokkulepitud ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLINE PAPPKARP (BLISTRID JA PUDELID)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Mylan 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Febuxostatum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

[Blisterpakendid]

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
42 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend)  
84 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend)

[Pudelid]

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pudelid: Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Febuxostat Mylan 80 mg



**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*Febuxostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 84 (2 pakendit, kummaski 42) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1194/022

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**MITMIKPAKENDI SISEMINE KARP (ILMA SINISE RAAMITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*Febuxostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

42 õhukese polümeerikattega tabletti

Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1194/022

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Febuxostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 80 mg febüksostaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI  
RIBAPAKENDIL**

**BLISTERPAKENDID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Febuxostatum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

[Ainult kalenderblistritele]:

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLINE PAPPKARP (BLISTRID JA PUDELID)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Febuxostat Mylan 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Febuxostatum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

*[Blisterpakendid]*

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
42 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend)  
84 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend)

*[Pudelid]*

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pudelid: Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*Febuxostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 84 (2 pakendit, kummaski 42) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1194/028

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**MITMIKPAKENDI SISEMINE KARP (ILMA SINISE RAAMITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*Febuxostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

42 õhukese polümeerikattega tabletti

Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1194/028

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Febuxostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 120 mg febüksostaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI  
JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKENDID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Febuxostat Mylan 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*Febuxostatum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**[Ainult kalenderblistritele]:**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Febuxostat Mylan 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid Febuxostat Mylan 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid febuksostaat (Febuxostatium)

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Febuxostat Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Febuxostat Mylan'i võtmist
3. Kuidas Febuxostat Mylan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Febuxostat Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Febuxostat Mylan ja milleks seda kasutatakse

Febuxostat Mylan'i tabletid sisaldavad toimeainena febüksostaati ja neid kasutatakse podagra raviks, millega kaasneb keemilise aine, kusihappe (uraadi), ülemäära kõrge tase kehas. Mõnel inimesel koguneb kusihape veres ja selle tase võib olla nii kõrge, et see enam ei lahustu. Sellisel juhul võivad moodustuda liigestes ja neerudes ja nende ümbruses uraadikristallid. Need kristallid võivad põhjustada liigese äkilist tugevat valu, punetust, soojust ja turset (mida nimetatakse podagrahooks). Ravimata jäämisel võivad moodustuda liigestes ja nende ümbruses suuremad ladestused, mida nimetatakse podagrasõlmedeks. Need sõlmed võivad kahjustada liigeseid ja luid.

Febuxostat Mylan'i toime seisneb kusihappetasemete alandamises. Kusihappetaseme madalana hoidmisel Febuxostat Mylan'i kasutamisega üks kord ööpäevas peatub kristallide moodustumine ning aja jooksul sümptomid vähenevad. Kusihappetasemete piisavalt madalana hoidmine piisavalt pika aja jooksul võib ka podagrasõlmi vähendada.

Febuxostat Mylan'i 120 mg tablette kasutatakse ka veres esineva suure kusihappesisalduse raviks ja ennetamiseks, mis võib tekkida siis, kui te hakkate saama keemiaravi verevähi raviks. Kui tehakse keemiaravi, hävitatakse vähirakud ja veres suureneb vastavalt kusihappesisaldus, välja arvatud juhul, kui ennetatakse kusihappe moodustumist.

Febuxostat Mylan on kasutamiseks täiskasvanutel.

#### 2. Mida on vaja teada enne Febuxostat Mylan'i võtmist

##### Ärge kasutage Febuxostat Mylan'it

- kui te olete febüksostaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Febuxostat Mylan'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb või on esinenud südamepuudulikkust või probleeme südamega;
- kui teil on või on olnud neeruhaigusi ja/või tõsist allergilist reaktsiooni allopurinoolile (ravim mida kasutatakse podagra ravis)
- kui teil on või on olnud maksahaigusi või kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testide väärtustes.
- kui teil ravitakse Leschi-Nyhani sündroomi (haruldane pärilik seisund, mille korral vere kusihappetase on liiga kõrge) tulemusena tekkinud kõrget kusihappetaset;
- kui teil on kilpnäärmehäireid.

Kui teil tekib allergiline reaktsioon Febuxostat Mylan'i suhtes, lõpetage selle ravimi võtmine (vt ka lõik 4). Allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid on järgmised:

- lööve, sh rasked vormid (nt villid, sõlmed, sügelevad ja eksfoliatiiivsed lööbed), sügelus
- jäsemete ja näo paistetus
- hingamisraskused
- palavik koos suurenenud lümfisõlmedega
- aga ka tõsine eluohtlik allergiline seisund koos südame- ja tsirkulatoorse šokiga.

Teie arst võib otsustada lõpetada alatiseks ravi Febuxostat Mylan'iga.

Febuksostaadi kasutamisel on teatatud harva potentsiaalselt eluohtlikest nahalöövetest (Stevensi-Johnsoni sündroom), mis tekivad kehal algselt punaste sihtmärk tüüpi täppidena või ümarate laikudena, sageli villiga keskel. Võivad tekkida ka haavandid suus, kõris, ninas, genitaalidel ja konjunktiviit (punased ja paistes silmad). Lööve võib areneda laialt levivaks naha villistumiseks või koorumiseks.

Kui teil tekib febüksostaadi kasutamisel Stevensi-Johnsoni sündroom, ei tohi te kunagi alustada ravi Febuxostat Mylan'iga uuesti. Kui teil tekib lööve või kirjeldatud nahasümptomid, kontakteeruge kohe arstiga ja öelge talle, et kasutate seda ravimit.

Kui teil on hetkel podagrahoog (liigese äkiline tugev valu, hellus, punetus, soojus ja turse), oodake enne ravi esmast alustamist Febuxostat Mylan'iga, kuni podagrahoog leevendub.

Mõnel inimesel võivad teatavate kusihappetaset kontrolli all hoidvate ravimite kasutamise alustamisel podagrahood ägeneda. Ägenemisi ei teki kõigil, kuid ägenemine võib tekkida ka Febuxostat Mylan'i kasutamise ajal ja eriti ravi esimestel nädalatel ja kuudel. Tähtis on jätkata Febuxostat Mylan'i kasutamist ka ägenemise korral, sest Febuxostat Mylan avaldab siiski kusihappetaset alandavat toimet. Aja jooksul tekib podagrahooge harvemini ja need on vähem valulikud, kui jätkate Febuxostat Mylan'i kasutamist iga päev.

Arst määrab teile sageli ka muid vajalikke ravimeid, mis aitavad ägenemiste sümptomeid (näiteks liigese valu ja turset) ennetada või ravida.

Väga suure kusihappesisaldusega patsientidel (nt vähi vastu keemiaravi saavatel patsientidel) võib ravi kusihappesisaldust vähendavate ravimitega põhjustada ksantiini kuhjumist kuseteedes koos võimalike kivide tekkega, kuigi seda ei ole täheldatud tuumori lüüsisündroomiga patsientidel, kes saavad ravi Febuxostat Mylan'iga.

Arst võib paluda teha teil vereanalüüsid, et kontrollida, kas teie maks toimib normaalselt.

## **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele, kuna ravimi ohutust ja efektiivsust selles vanuserühmas ei ole uuritud.

## **Muud ravimid ja Febuxostat Mylan**

Rääkige oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti tähtis on rääkida arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi aineid sisaldavaid ravimeid, sest neil võib olla Febuxostat Mylan'iga koostoime ja arst võib soovida kaaluda vajalikke meetmeid:

- merkaptopuriin (kasutatakse vähi raviks)
- asatiopriin (kasutatakse immuunvastuse vähendamiseks)
- teofülliin (kasutatakse astma raviks)

### **Rasedus ja imetamine**

Ei ole teada, kas febüksostaat võib kahjustada sündimata last. Febuxostat Mylan'it ei tohi raseduse ajal kasutada. Ei ole teada, kas febüksostaat võib erituda inimese rinnapiima. Febuxostat Mylan'it ei tohi kasutada, kui te imetate või kavatsete imetada last.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Peate olema teadlik, et teil võib tekkida ravi ajal pearinglus, unisus, hägune nägemine ja tuimus või kipitustunne ning sellisel juhul te ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

### **Febuxostat Mylan sisaldab laktoosi**

Febuxostat Mylan'i tabletid sisaldavad laktoosi (teatud suhkur). Kui teile on öeldud, et teil on teatavate suhkrute talumatus, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arstiga.

## **3. Kuidas Febuxostat Mylan'it võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Tavaline annus on üks tablett ööpäevas. Kalenderblisterpakendi tagumisele küljele on märgitud nädalapäevad, mis aitab teil kontrollida, kas olete päevase annuse ära võtnud.
- Tablette manustatakse suukaudselt ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

### *Podagra*

Febuxostat Mylan'it turustatakse kas 80 mg või 120 mg tablettidena. Arst otsustab, milline on teile kõige sobivam ravimi tugevus.

Jätkake Febuxostat Mylan'i võtmist iga päev ka sel juhul, kui teil podagra ägenemist või hooge ei ole.

### *Suure kusihappesisalduse ennetamine ja ravi vähivastast keemiaravi saavatel patsientidel*

Febuxostat Mylan on saadaval 120 mg tablettidena.

Hakake Febuxostat Mylan'it võtma kaks päeva enne keemiaravi ja jätkake selle võtmist vastavalt oma arsti soovitustele. Tavaliselt on ravi lühiajaline.

### **Kui te võtate Febuxostat Mylan'it rohkem kui ette nähtud**

Juhusliku üleannuse korral küsige nõu arstilt või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda.

### **Kui te unustate Febuxostat Mylan'it võtta**

Kui te jätate Febuxostat Mylan'i annuse vahele, võtke see niipea, kui see meenub, välja arvatud, kui on juba peaaegu aeg võtta järgmist annust, millisel juhul jätke vahelejäädud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Febuxostat Mylan'i võtmise**

Ärge katkestage Febuxostat Mylan'i kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, isegi kui te ennast paremini tunnete. Kui katkestate Febuxostat Mylan'i kasutamise, võivad teie kusihappetasemed hakata tõusma ja sümptomid võivad süveneda, kuna uraadikristalle tekib liigestes, neerudes ja nende ümber juurde.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage selle ravimi kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda, kui tekivad järgmised harvad (võivad esineda 1 inimesel 1000-st) kõrvaltoimed, kuna võib järgneda tõsine allergiline reaktsioon:

- anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkus ravimi suhtes (vt ka lõik 2 “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”)
- potentsiaalselt eluohtlikud nahalööbed, mida iseloomustavad villide teke ja naha mahakoorumine keha sisepindadelt ja kehaõõnsustest, nagu suu ja genitaalid, valulikumad haavandid suus ja genitaalide piirkonnas koos palaviku, kurguvalu ja väsimusega (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalnekrolüüs) või suurenenud lümfisõlmed, maksa suurenenemine, hepatiit (kuni maksapuudulikkuseni), vere valgeliblede arvu tõus (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega – *DRESS*) (vt lõik 2)
- generaliseerunud nahalööbed

Teised kõrvaltoimed, mida ei ole eespool loetletud.

**Sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel patsiendil 10-st):

- maksafunktsiooni testide kõrvalekalded
- kõhulahtisus
- peavalu
- nahalööve (sh erinevat tüüpi nahareaktsioonid, palun vaadake allpool lõike „aeg-ajalt“ ja „harv“)
- iiveldus
- podagrahoo sümptomid
- paikne paistetuse vedelikupeetuse tõttu kudedes (turse)

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100-st):

- isu vähenemine, veresuhkru taseme muutus (diabeet), mille sümptom võib olla ülemäärane janu, vere rasvasisalduse tõus, kehakaalu tõus
- suguiha kadumine
- unehäired, unisus
- peapööritus, tuimus, kipitustunne, vähenenud või muutunud tundlikkus (hüpoesteesia, hemiparees või paresteesia), muutunud maitsetundlikkus, vähenenud lõhnatundlikkus (hüposmia)
- EKG kõrvalekalded, ebaregulaarne või kiire pulss, südamepekslemine
- kuumahood või nahaõhetus (nt näo või kaela punetus), vererõhu tõus, verejooks (hemorraagia, mida on täheldatud ainult verehäirete korral keemiaravi saavatel patsientidel)
- kõha, hingeldus, ebamugavus või valu rinnus, põletik ninakäigus ja/või kõris (ülemiste hingamisteede infektsioon), bronhiit
- suukuivus, kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus või kõhupuhitus, kõrvetised/seedehäire, kõhukinnisus, sagedam roojamine, oksendamine, ebamugavustunne kõhus
- kihelus, lööve, nahapõletik või naha värvimuutus, väiksed punakad või lillakad täpid nahal, väiksed lamedad punased täpid nahal, lamedad punased laigud nahal, mis on kaetud väikeste muhkudega, nahalööve, nahapiirkonnad, mis on kaetud punaste täppidega, muud liiki nahaseisundid
- lihaskrambid, lihaste nõrkus, lihaste/liigeste valud, bursiit või artriit (liigesepõletik, millega tavaliselt kaasneb valu, turse ja/või jäikus), valu jäsemetes, seljavalu, lihasspasm
- vere sisaldumine uriinis, ebanormaalselt sage urineerimine, uriinianalüüside kõrvalekalded (vere valgutaseme tõus), neerude talitlusvõime vähenemine
- väsimus, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus
- sapikivid sapipõies või sapiteedes (kolelitiaas)
- tõusnud kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldus

- muutused vere keemilises koostises või vererakkude või trombotsüütide arvus (vereanalüüside kõrvalekalded)
- neerukivid
- erektsiooni häired

**Harvad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 patsiendil 1000-st):

- lihaste kahjustus, seisund mis võib harva olla tõsine. See võib põhjustada lihaste probleeme ja eriti kui te samal ajal tunnete end haigena või teil on kõrge palavik, seda võib põhjustada ebanormaalne lihaste kahjustus. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui te tunnete lihaste valu, tundlikkust või nõrkust
- naha sügavamate kihtide tõsine paistetus eriti huulte, silmade, genitaalide, käte, jalgade või keele ümbruses koos võimaliku kiiresti tekkiva hingamisraskusega
- kõrge palavik koos leetritaolise lööbega, suurenenud lümfisõlmed, maksa suurenemine, hepatiit (kuni maksapuudulikkuseni), suurenenud vere valgeliblede arv (leukotsütoos koos või ilma eosinofiiliata)
- naha punetus (erüteem), erinevat tüüpi lööbed (nt sügelev valgete täppidega, villidega, mis sisaldavad eksudaati, naha mahakoorumisega, leetritaoline lööve), laia levikuga erüteem, nekroos ja bulloosne epidermise ja limaskesta eraldumine, mille tagajärjeks on naha koorumine ja võimalik sepsis (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekroolüüs)
- närvilisus
- janu
- helin kõrvus
- hägune nägemine, nägemise muutused
- juuste väljalangemine
- suu haavandumine
- pankreatiit: sagedased sümptomid on kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
- suurenenud higistamine
- kehakaalu vähenemine, suurenenud isu, kontrollimatu isu vähenemine (anoreksia)
- lihaste ja/või liigeste jäikus
- ebanormaalselt madal vererakkude arv (valged või punased vererakud)
- tungiv urineerimise vajadus
- muutused või uriinihulga vähenemine neerupõletiku tõttu (tubulaarne interstitsiaalne nefriit)
- maksapõletik (hepatiit)
- naha kollasus (ikterus)
- maksa kahjustus
- suurenenud kreatiinfosfokinaasi tase veres (lihaskahjustuse näitaja)

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Febuxostat Mylan'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 180 päeva jooksul.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Febuxostat Mylan sisaldab

Toimeaine on febuksostaat. Üks tablett sisaldab 80 mg või 120 mg febuksostaati.

Abiained on:

*Tableti sisu:* laktoos (vt lõik 2, „Febuxostat Mylan sisaldab laktoosi”), mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat, hüdroksüpropüütselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne hüdreeritud ränidioksiid, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon ja talk.

*Õhuke polümeerikate:* titaandioksiid (E171), etüütselluloos, kollane raudoksiid (E172), triatsetiin ja must raudoksiid (E172).

### Kuidas Febuxostat Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Febuxostat Mylan'i õhukese polümeerikattega tabletid on kollased kapslikujulised kaksikkumerad tabletid. 80 mg tablettide ühel küljel on märgistus „M” ja teisel küljel „FX3”. 120 mg tablettide ühel küljel on märgistus „M” ja teisel küljel „FX4”.

Febuxostat Mylan'i 80 mg ja 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 28, 42 ja 84 tabletti, kalenderblisterpakendites, mis sisaldavad 28 ja 84 tabletti, ning perforatsiooniga üksikannusega blisterpakendites, mis sisaldavad 28 × 1 tabletti, ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti (koosneb 2 pakendist, kummaski 42 õhukese polümeerikattega tabletti).

Febuxostat Mylan'i 80 mg ja 120 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 28 ja 84 tabletti.

Kõiki pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Prantsusmaa

### Tootja

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Ungari

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### Lietuva

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### България

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teabe selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>