

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Mylan 80 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxostatato (*Febuxostatium*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:  
kiekvienoje tabletėje yra 236,0 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

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

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

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

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

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

#### *Senyviems žmonėms*

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

#### *Inkstų pažeidimas*

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

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

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

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

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

#### Vaikų populiacija

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

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Febuxostat Mylan galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

### **4.3 Kontraindikacijos**

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

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Febuksostatu nerekomenduojama gydyti pacientų, sergančių išemine širdies liga ar staziniu širdies nepakankamumu.

Žymiai daugiau tyrėjo praneštų širdies ir kraujagyslių APTC reiškinių (*Anti-Platelet Trialists Collaboration [APTC]* vertinamoji baigtis: mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligos, mirties nesukėlęs miokardo infarktas ir mirties nesukėlęs insultas) buvo stebėta bendroje febüksostato grupėje palyginti su alopurinoliu atliekant APEX ir FACT klinikinius tyrimus (1,3 palyginti su 0,3 reiškinio per 100 paciento metų), bet to nestebėta atliekant CONFIRMS klinikinį tyrimą (detalesni duomenys yra 5.1 skyriuje). Tyrėjo praneštų širdies ir kraujagyslių APTC reiškinių dažnis jungtinių 3 fazės tyrimų (APEX, FACT ir CONFIRMS klinikiniai tyrimai) metu buvo 0,7 palyginti su 0,6 reiškinio per 100 paciento metų. Ilgalaičių tęstinių klinikinių tyrimų metu tyrėjo praneštų APTC reiškinių dažnis febüksostato ir alopurinolio grupėse buvo atitinkamai 1,2 ir 0,6 per 100 paciento metų. Statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta, priežastinio ryšio su febüksostatu nenustatyta. Šiems pacientams aterosklerozės sukeltos ligos anamnezė ir (arba) miokardo infarktas arba stazinis širdies nepakankamumas buvo nustatyti kaip rizikos veiksniai.

#### Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

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

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

#### Ūmūs podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Negalima pradėti gydymo febüksostatu, kol visiškai nenurimo podagros priepuolis. Podagros priepuoliai gali ištikti gydymo pradžioje dėl pakitusio šlapimo rūgšties kiekio serume, nes tirpinami uratai, susikaupę audiniuose (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Gydymo febüksostatu pradžioje patartina atlikti ne

trumpesnę kaip 6 mėnesių paūmėjimų profilaktiką nesteroidiniu vaistu nuo uždegimo (NSVNU) arba kolchicinu (žr. 4.2 skyrių).

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

#### Ksantino nusėdimas

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

#### Merkaptopurinas/azatioprinas

Febeksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merkaptopuriną/azatiopriną, nes febeksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merkaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Žmonėms tokių sąveikos tyrimų neatlikta.

Kai toks derinys neišvengiamas, merkaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti. Remiantis ikiklinikinių tyrimų metu su žiurkėmis taikytų modeliavimo ir imitavimo metodų duomenų analize, kuomet febeksostato skiriama vartoti kartu su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

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

#### Organų transplantacijos recipientai

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

#### Teofilinas

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

#### Kepenų sutrikimai

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

#### Skydliaukės sutrikimai

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

#### Laktozė

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

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Merkaptopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febuksostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febuksostatas gali didinti minėtų vaistų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų toksiskumą. Febuksostato sąveikos su vaistais (išskyrus teofiliną), kuriuos metabolizuoja KO, tyrimų su žmonėmis neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos rezultatų analizė rodo, kad vartojant kartu febuksostato merkaptopurino/azatioprino dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

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

#### Roziglitazonas/CYP2C8 substratai

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

#### Teofilinas

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

#### Naproksenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

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

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

#### Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

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

#### Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

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

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

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

#### Dezipraminas/CYP2D6 substratai

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

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

#### Antacidiniai vaistiniai preparatai

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

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

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

#### Žindymas

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

#### Vaisingumas

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

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

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

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną febeksostato 10 mg - 300 mg dozę) ir po vaistinio preparato patekimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, išbėrimas ir edema. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato patekimo į rinką, sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į febeksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais, pasitaikė retai.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitozė*
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
Endokrininiai sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Padidėjęs tireotropinio hormono kiekis kraujyje
Akių sutrikimai	<u>Retas</u> Neryškus matymas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Dažnas***</u> Podagros paūmėjimas <u>Nedažnas</u> Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas <u>Retas</u> Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sumažėjęs libido, insomnija <u>Retas</u> Nervingumas
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Dažnas</u> Galvos skausmas <u>Nedažnas</u> Svaigulys, parestezija, hemiparezė, somnolencija, pakitęs skonio pojūtis, hipestezija, uoslės jautrumo sumažėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Retas</u> Ūžimas ausyse
Širdies sutrikimai	<u>Retas</u> Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Dusulys, bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Dažnas</u> Viduriavimas**, pykinimas* <u>Nedažnas:</u> Pilvo skausmas, pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refluksas, vėmimas*, burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne <u>Retas</u> Pankreatitas, opos burnoje
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<u>Dažnas</u> Kepenų funkcijos sutrikimas** <u>Nedažnas</u> Tulžies pūslės akmenligė <u>Retas</u> Hepatitas, gelta*, kepenų pažeidimas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Bėrimas (įskaitant žemiau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. žemiau) <u>Nedažnas</u> Dermatitas, dilgėlinė, niežulys, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas <u>Retas</u> Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono sindromas*, angioneurozinė edema*, vaistų reakcija su eozinofilija ir

	sisteminiais (bendraisiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eritema, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas*, eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas, nuplikimas, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Artralgija, artritas, mialgija, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, burzitas <u>Retas</u> Rabdomiolizė*, sąnarių sąstingis, raumenų ir skeleto sąstingis
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija <u>Retas</u> Tubulointerstininis nefritas*, skubus potraukis šlapintis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sutrikusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažnas</u> Edema <u>Nedažnas</u> Nuovargis, krūtinės skausmas, nemalonus pojūtis krūtinėje <u>Retas</u> Troškinimas
Tyrimai	<u>Nedažnas</u> Padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje <u>Retas</u> Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje*.

\* Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką.

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

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

#### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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



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

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

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

#### Veikimo mechanizmas

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

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

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

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

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

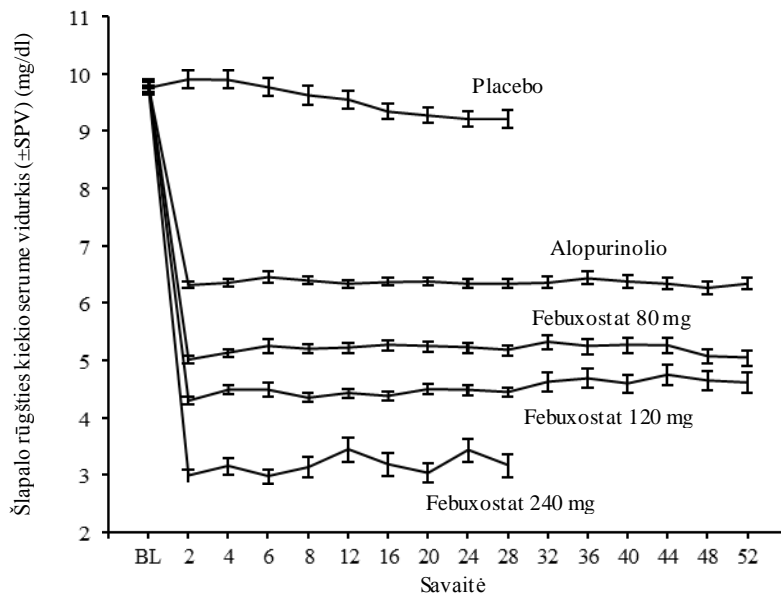
2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

**2 lentelė**  
**Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) per paskutinius tris kas mėnesinius vizitus**

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

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

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



TP = tyrimo pradžia, SVP = standartinė vidurkio paklaida

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

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

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

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

#### *Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, pagrindinė vertinamoji baigtis*

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

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

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

#### *Pacientų, kurių $s\bar{S}R \geq 10$ mg/dl, pogrupio pagrindinė vertinamoji baigtis*

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

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

*Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas*

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

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

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

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

*Ilgalaikiai atvirieji tęstiniai tyrimai*

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

### Absorbcija

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

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

### Pasiskirstymas

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

Febeksostatas šalinamas per kepenis ir per inkstus. Per burną suvartojus 80 mg <sup>14</sup>C pažymėtą febeksostato dozę, maždaug 49% suvartotos dozės rasta šlapime nepakitusio febeksostato pavidalu

(3%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (30%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (13%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (3%). Be išsiskyrimo su šlapimu, maždaug 45% suvartotos dozės rasta išmatose nepakitusio febeksostato pavidalu (12%), veikliosios medžiagos acilgliukuronido forma (1%), žinomų oksidacinių metabolitų ir jų konjugatų forma (25%) ir kitų nežinomų metabolitų forma (7%).

#### Inkstu pažeidimas

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

#### Kepenų veiklos sutrikimas

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

#### Amžius

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

#### Lytis

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

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

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

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

#### Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

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

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

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

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

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Magnio stearatas  
Hidroksipropilceliuliozė  
Kroskarmelozės natrio druska  
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas  
Krosprovidonas  
Talkas

#### Tabletės dangalas

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

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai  
Buteliukai: po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

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

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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



## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Mylan 120 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febeksostato (*Febuxostatum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:  
kiekvienoje tabletėje yra 354,0 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Febuxostat Mylan skirtas suaugusiems.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Podagra*

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

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

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

##### *Naviko lizės sindromas*

Rekomenduojama geriamoji Febuxostat Mylan dozė yra 120 mg kartą per parą, neatsižvelgiant į valgymą.

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

### *Senyviems žmonėms*

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

### *Inkstų pažeidimas*

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

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

### *Kepenų veiklos sutrikimas*

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

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

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

### *Vaikų populiacija*

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

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Febuxostat Mylan galima vartoti valgant arba tarp valgymų.

## **4.3 Kontraindikacijos**

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

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

### Lėtinės hiperurikemijos gydymas

Febuksostatu nerekomenduojama gydyti pacientų, sergančių išemine širdies liga ar staziniu širdies nepakankamumu.

Žymiai daugiau tyrėjo praneštų širdies ir kraujagyslių APTC reiškinių (*Anti-Platelet Trialists Collaboration [APTC]* vertinamoji baigtis: mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligos, mirties nesukėlęs miokardo infarktas ir mirties nesukėlęs insultas) buvo stebėta bendroje febuxostatato grupėje palyginti su alopurinoliu atliekant APEX ir FACT klininius tyrimus (1,3 palyginti su 0,3 reiškiniu per 100 paciento metų), bet to nestebėta atliekant CONFIRMS klininį tyrimą (detalesni duomenys yra 5.1 skyriuje). Tyrėjo praneštų širdies ir kraujagyslių APTC reiškinių dažnis jungtinių 3 fazės tyrimų (APEX, FACT ir CONFIRMS klininiai tyrimai) metu buvo 0,7 palyginti su 0,6 reiškiniu per 100 paciento metų. Ilgalaikių tęstinių klininių tyrimų metu tyrėjo praneštų APTC reiškinių dažnis febuxostatato ir alopurinolio grupėse buvo atitinkamai 1,2 ir 0,6 per 100 paciento metų. Statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta, priežastinio ryšio su febuxostatatu nenustatyta. Šiems pacientams aterosklerozės sukeltos ligos anamnezė ir (arba) miokardo infarktas arba stazinis širdies nepakankamumas buvo nustatyti kaip rizikos veiksniai.

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

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

### Alergija arba padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui

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

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

### Ūmūs podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

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

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

### Ksantino nusėdimas

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

### Merkaptopurinas/azatioprinas

Febeksostato nepatartina skirti pacientams, vartojantiems merkaptopuriną/azatiopriną, nes febeksostatas slopina ksantinoksidazę (KO) ir dėl to gali sukelti merkaptopurino/azatioprino koncentracijos plazmoje padidėjimą, kuris gali sukelti sunkų toksinį poveikį. Žmonėms tokių sąveikos tyrimų neatlikta.

Kai toks derinys neišvengiamas, merkaptopurino/azatioprino dozę rekomenduojama sumažinti. Remiantis ikiklinikinių tyrimų metu su žiurkėmis taikytų modeliavimo ir imitacijos metodų duomenų analize, kuomet febeksostato skiriama vartoti kartu su merkaptopurinu/azatioprinu, pastarųjų vaistinių preparatų dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės, kad būtų išvengta galimų kraujo pokyčių (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

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

### Organų transplantacijos recipientai

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

### Teofilinas

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

Duomenų 120 mg febeksostato dozei nėra.

### Kepenų sutrikimai

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

### Skydliaukės sutrikimai

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

### Laktozė

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

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Merkaptopurinas/azatioprinas

Atsižvelgiant į febeksostato slopinamąjį poveikį KO, šių vaistų vartoti kartu nerekomenduojama. Dėl KO slopinimo febeksostatas gali didinti minėtų vaistų koncentraciją plazmoje, kartu didindamas jų toksiškumą. Febeksostato sąveikos su vaistais (išskyrus teofiliną), kuriuos metabolizuoja KO, tyrimų neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis modeliavimo ir imitacijos rezultatų analizė rodo, kad vartojant kartu febeksostato merkaptopurino/azatioprino dozė turi būti sumažinama iki 20 % arba mažiau ankstesnės dozės (žr. 4.5 ir 5.3 skyrius).

Febeksostato sąveikos su kita citotoksine chemoterapija tyrimų neatlikta.

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

### Roziglitazonas/CYP2C8 substratai

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

### Teofilinas

Buvo atliktas tyrimas su sveikais žmonėmis, kurio tikslas nustatyti, ar dėl KO slopinimo gali padidėti teofilino koncentracija kraujyje (kadangi tokia sąveika buvo nustatyta su kitais KO inhibitoriais).

Tyrimo rezultatai parodė, kad skiriant 80 mg febeksostato kartą per parą ir 400 mg teofilino vienkartinę dozę, kokio nors poveikio teofilino farmakokinetikai ar saugumui nėra. Todėl kartu skiriant 80 mg febeksostato ir teofilino specialių atsargumo priemonių imtis nebūtina.

120 mg febeksostato dozei duomenų nėra.

#### Naproxenas ir kiti konjugacijos su gliukurono rūgštimi inhibitoriai

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

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

#### Konjugacijos su gliukurono rūgštimi induktoriai

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

#### Kolchicinas/indometacinas/hidrochlorotiazidas/varfarinas

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

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

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

#### Dezipraminas/CYP2D6 substratai

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

#### Antacidiniai vaistai

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

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

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

#### Žindymas

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

#### Vaisingumas

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

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo savybių santrauka

Klinikinių tyrimų metu (iš viso 4072 pacientai suvartojo bent vieną febuksostato 10 mg - 300 mg dozę) ir po vaistinio preparato patekimo į rinką dažniausios nepageidaujamos reakcijos sergantiems podagra pacientams buvo podagros priepuoliai, kepenų funkcijos sutrikimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, išbėrimas ir edema. Šios nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. Po vaistinio preparato patekimo į rinką sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos į febuksostatą, kai kurios iš jų susijusios su sisteminiais požymiais, pasitaikė retai.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

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

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Pancitopenija, trombocitopenija, agranulocitozė*
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Retas</u> Anafilaksinė reakcija*, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
Endokrininiai sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Padidėjęs tireotropinio hormono kiekis kraujyje
Akių sutrikimai	<u>Retas</u> Neryškus matymas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Dažnas***</u> Podagros paūmėjimas <u>Nedažnas</u> Cukrinis diabetas, hiperlipidemija, apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas <u>Retas</u> Svorio sumažėjimas, apetito padidėjimas, apetito nebuvimas
Psichikos sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sumažėjęs libido, insomnija <u>Retas</u> Nervingumas
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Dažnas</u> Galvos skausmas <u>Nedažnas</u> Svaigulys, parestzija, hemiparezė, somnolencija, pakitęs skonio pojūtis, hipestezija, uoslės jautrumo sumažėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	<u>Retas</u> Ūžimas ausyse
Širdies sutrikimai	<u>Nedažnas</u>

	Prieširdžių virpėjimas, palpitacija, EKG pakitimai, kairiosios Hiso pluošto kojų blokada (žr. naviko lizės sindromas skyrių), sinusinė tachikardija (žr. naviko lizės sindromas skyrių)
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Hipertenzija, raudonis, karščio pylimas, kraujavimas (žr. naviko lizės sindromas skyrių)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Dusulys, bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Dažnas</u> Viduriavimas**, pykinimas* <u>Nedažnas</u> Pilvo skausmas, pilvo išpūtimas, gastroezofaginis refluksas, vėmimas*, burnos sausmė, dispepsija, vidurių užkietėjimas, dažnas tuštinimasis, vidurių pūtimas, nemalonus jausmas skrandyje ir žarnyne <u>Retas</u> Pankreatitas, opos burnoje
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<u>Dažnas</u> Kepenų funkcijos sutrikimas** <u>Nedažnas</u> Tulžies pūslės akmenligė <u>Retas</u> Hepatitis, gelta*, kepenų pažeidimas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažnas</u> Bėrimas (įskaitant žemiau išvardytus rečiau pasitaikančius įvairaus pobūdžio išbėrimus, žr. žemiau) <u>Nedažnas</u> Dermatitas, dilgėlinė, niežulys, odos spalvos pakitimas, odos pažeidimai, petechijos, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas <u>Retas</u> Toksinė epidermio nekrolizė*, Stivenso-Džonsono sindromas*, angioneurozinė edema*, reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais (bendrąsiais) simptomais*, išplitęs išbėrimas (sunkus)*, eritema, eksfoliacinis išbėrimas, folikulinis išbėrimas, pūslelinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas*, eriteminis išbėrimas, į tymus panašus išbėrimas, nuplikimas, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Artralgija, artritas, mialgija, raumenų ir kaulų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų spazmas, raumenų įtempimas, burzitas <u>Retas</u> Rabdomiolizė*, sąnarių sąstingis, raumenų ir skeleto sąstingis
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Inkstų nepakankamumas, nefrolitiazė, hematurija, poliakiurija, proteinurija <u>Retas</u> Tubulointerstininis nefritas*, skubus potraukis šlapintis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Sutrikusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažnas</u> Edema <u>Nedažnas</u> Nuovargis, krūtinės skausmas, nemalonus pojūtis krūtinėje <u>Retas</u> Troškinimas
Tyrimai	<u>Nedažnas</u>

	<p>Padidėjęs amilazės kiekis kraujyje, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs kreatino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hematokrito sumažėjimas, padidėjęs laktatdehidrogenazės kiekis kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje</p> <p><u>Retas</u></p> <p>Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, aktyvinto dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje*.</p>
--	---

\* Nepageidaujamos reakcijos praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką.

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

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

### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

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

### Naviko lizės sindromas

#### Saugumo savybių santrauka

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

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

Širdies sutrikimai:

Nedažni: kairiosios Hiso pluošto kojtės blokada, sinusinė tachikardija.

Kraujagyslių sutrikimai:

Nedažni: kraujavimas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas



Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### 4.9 Perdozavimas

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

### 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

#### 5.1 Farmakodinaminės savybės

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

##### Veikimo mechanizmas

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

##### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

###### Podagra

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

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

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

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

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

2 lentelėje pateiktas pirminių veiksmingumo įvertinimo rezultatų apibendrinimas:

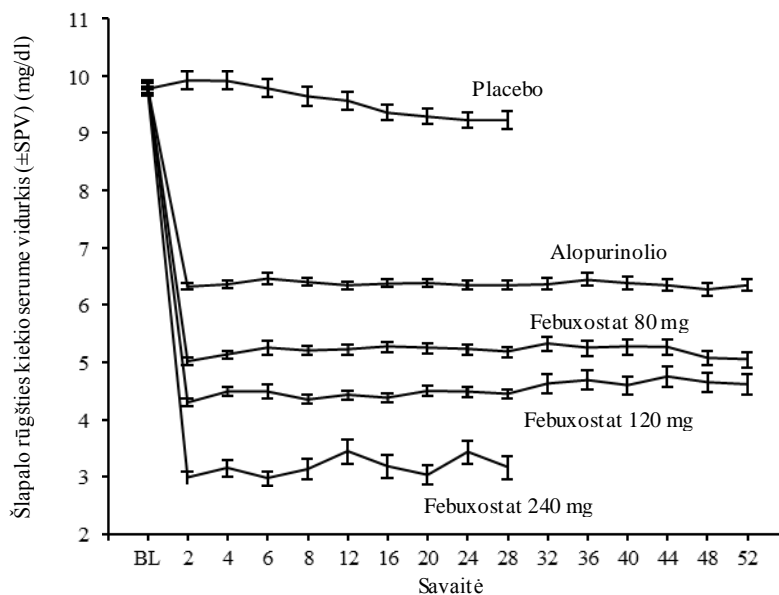
**2 lentelė**  
**Pacientų, kurių serume šlapimo rūgšties buvo < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) per paskutinius tris kas mėnesinius vizitus**

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

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

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

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



TP = tyrimo pradžia, SVP = standartinė vidurkio paklaida

Pastaba: 509 pacientai vartojo 300 mg alopurinolio per parą; 10 pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo  $> 1,5$ , bet  $\leq 2,0$  mg/dl, vartojo 100 mg per parą dozę. (10 pacientų iš 268 APEX tyrimo pacientų).  
Febuksostato saugumui įvertinti buvo naudojama 240 mg dozė, kuri yra dvigubai didesnė už rekomenduojamą maksimalią dozę.

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

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

*Pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, pagrindinė vertinamoji baigtis*

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

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

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

*Pacientų, kurių sŠR  $\geq 10$  mg/dl, pogrupio pagrindinė vertinamoji baigtis*

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

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

*Klinikiniai rezultatai: pacientų, kuriems reikalingas podagros priepuolių gydymas*

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

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

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

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

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

#### *Ilgalaikiai atvirieji tęstiniai tyrimai*

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

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

FOCUS tyrimas (TMX-01-005) buvo 5 metų trukmės 2 fazės atvirasis, daugiacentris saugumo tyrimas su pacientais, kurie užbaigė febeksostato 4 savaičių dvigubai aklą vartojimą tyrimo TMX-00-004. Tyrimo dalyvavo 116 pacientų, iš pradžių vartojusių 80 mg febeksostato per parą. 62% pacientų, siekiant palaikyti sŠR  $<6$  mg/dl koncentraciją jokios dozės korekcijos nereikėjo, 38% pacientų dozė reikėjo koreguoti, kad būtų pasiekta galutinė stabili dozė.

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

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

#### Naviko lizės sindromas

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

FLORENCE buvo randomizuotas (1:1), dvigubai aklas, III fazės pagrindinis tyrimas, lyginantis febeksostato 120 mg (skiriamo kartą per parą) su alopurinolio (skiriamo nuo 200 iki 600 mg per parą) veiksmingumą, kontroliuojant serumo šlapimo rūgštį. Vidutinė alopurinolio paros dozė buvo  $349.7 \pm 112.90$  mg ( $\pm$  standartinė paklaida). Atrinkti ir tinkami tyrimui pacientai turėjo būti kandidatais gydyti alopurinoliu arba jie nebuvo gydyti rasburikaze. Tyrimo pirminiais tikslais buvo šlapimo rūgšties

koncentracijos serume (t.y. uratų “plotas po kreive” – AUC sUA<sub>1-8</sub>) ir kreatinino koncentracijos serume (sC) pokyčiai 8 gydymo dieną, lyginant su pradiniais duomenimis.

Iš viso tyrime dalyvavo 346 pacientai, sergantys piktybinėmis kraujų ligomis ir kurie buvo gydomi chemoterapija, kuriems naviko lizės sindromo rizika buvo vertinama kaip vidutinė ar didelė. Vidutinės šlapimo rūgšties koncentracijos ploto po kreive (AUC sUA<sub>1-8</sub>; mg x val/dl) sumažėjimas gydant febeksostatu buvo reikšmingai didesnis nei gydant alopurinoliu (514.0 ± 225.71 lyginant su 708.0 ± 234.42; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: -196.794 [95% pasikliautinas intervalas: -238.600 ; -154.988]; p < .0001). Dar daugiau, gydant febeksostatu vidutinė serumo šlapimo rūgšties koncentracija per pirmąsias 24 val. ir bet kuriuo tolimesniu laikotarpiu buvo reikšmingai mažesnė. Reikšmingo skirtumo, vertinant vidutinį kreatinino koncentracijos serume pokytį(%) febeksostatu ir alopurinoliu gydomų pacientų grupėse, nebuvo (atitinkamai, -0.83 ± 26.98 ir -4.92 ± 16.70 reikšmingai; mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas: 4.0970 [95% pasikliautinas intervalas: -0.6467 ; 8.8406]; p=0.0903). Vertinant antrinius tyrimo tikslus, reikšmingo skirtumo tarp laboratorinio NLS dažnio (8.1% febeksostato grupėje ir 9.2% alopurinolio grupėje, reikšmingai; santykinė rizika: 0.875 [95% pasikliautinis intervalas: 0.4408 ; 1.7369]; p=0.8488) ir klinikinio NLS dažnio (1.7% febeksostato ir 1.2% alopurinolio grupėse, reikšmingai; santykinė rizika: 0.994 [95% pasikliautinis intervalas: 0.9691 ; 1.0199]; p=1.0000) nenustatyta. Nuo gydymo atsiradusių šalutinių požymių ir simptomų, ir vaistų sukeltų šalutinių poveikių dažniai buvo, atitinkamai, 67.6% ir 6,4% febeksostato grupėje ir 64.7% bei 6.4% alopurinolio grupėje, patikimai).

FLORENCE tyrimas nustatė, kad febeksostato buvo veiksmingesnis, kontroliuojant pacientų šlapimo rūgšties koncentraciją serume nei alopurinolis pacientams, atrinktiems gydymui pastaruoju vaistiniu preparatu. Duomenų, lyginančių febeksostato ir rasburikazės preparatus, kol kas nėra. Febeksostato veiksmingumas ir saugumas pacientams su ūminiu sunkiu NLS nenustatytas, pavyzdžiui tiems, kuriems gydymas kitais uratų koncentraciją serume mažinančiais vaistais, buvo neefektyvus.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

### Absorbcija

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

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

### Pasiskirstymas

Febeksostato tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai ( $V_{ss}/F$ ) yra 29 – 75 l po 10–300 mg dozių suvartojimo per burną. Maždaug 99,2% febeksostato rišasi su plazmos baltymais (daugiausia su albuminu); šis kiekis nekinta, nepriklausomai nuo koncentracijos, kuri

pasiekama vartojant 80 mg ir 120 mg dozes. Apie 82% – 91% aktyviųjų metabolitų jungiasi su plazmos baltymais.

#### Biotransformacija

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

#### Eliminacija

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

#### Inkstų pažeidimas

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

#### Kepenų veiklos sutrikimas

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

#### Amžius

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

#### Lytis

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

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

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

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

#### Kancerogeninis ir mutageninis poveikis bei žalingas poveikis vaisingumui

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

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

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

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

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

#### Tabletės dangalas

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

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai  
Buteliukai: po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

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

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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



## **II PRIEDAS**

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

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
H-2900 Komárom  
Vengrija

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

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ (LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IR BUTELIUKAI)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Mylan 80 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

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

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosato.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės  
*[Lizdinės plokštelės]*  
14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
42 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės  
28 x 1 plėvele dengta tabletė  
28 plėvele dengtos tabletės (kalendorinė pakuotė)  
84 plėvele dengtos tabletės (kalendoriė pakuotė)

*[Buteliukai]*  
28 plėvele dengtos tabletės  
84 plėvele dengtos tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**Buteliukams:** Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ SUDĖTINĖ PAKUOTĖ (SU MĒLYNA DĒŽUTE)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Febuxostat Mylan 80 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

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

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosostato.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

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

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**



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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1194/022

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

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

Febuxostat Mylan 80 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

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

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosostato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

42 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinės pakuotės komponentai atskirai neparduodami.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1194/022

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Febuxostat Mylan 80 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Febuxostat Mylan 80 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

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

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg febuxosolato.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

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

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Febuxostat Mylan 80 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan S.A.S.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

*[Tik kalendorinėms lizdinėms plokštelėms]:*

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ (LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IR BUTELIUKAI)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Febuxostat Mylan 120 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxosostato.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

*[Lizdinės plokštelės]*

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

42 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

28 x 1 plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės (kalendorinė pakuotė)

84 plėvele dengtos tabletės (kalendorinė pakuotė)

*[Buteliukai]*

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Buteliukams: Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**



**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ SUDĖTINĖ PAKUOTĖ (SU MĒLYNA DĒŽUTE)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Febuxostat Mylan 120 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

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

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxostato.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

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

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1194/028

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

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

Febuxostat Mylan 120 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

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

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxosostato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

42 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinės pakuotės komponentai atskirai neparduodami.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1194/028

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Febuxostat Mylan 120 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Febuxostat Mylan 120 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg febuxosostato.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Po pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

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

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Febuxostat Mylan 120 mg plėvele dengtos tabletės  
*Febuxostatum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan S.A.S.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

*[Tik kalendorinėms lizdinėms plokštelėms]:*

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Febuxostat Mylan 80 mg plėvele dengtos tabletės Febuxostat Mylan 120 mg plėvele dengtos tabletės** febuksostatas (*Febuxostatium*)

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

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

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra Febuxostat Mylan ir kam jis vartojamas**

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

Febuxostat Mylan mažina šlapimo rūgšties kiekį. Kai dėl Febuxostat Mylan vartojimo palaikomas mažas šlapimo rūgšties kiekis, kristalų susidarymas liaujasi ir ilgainiai simptomai susilpnėja. Jeigu ilgą laiką palaikomas pakankamai mažas šlapimo rūgšties kiekis, gali sumažėti ir podagriniai mazgeliai.

Febuxostat Mylan 120 mg tabletės taip pat vartojamos pernelyg didelės šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje, kuri gali susidaryti, kai piktybinės kraujo ligos pradedamos gydyti chemoterapiniais vaistais, gydymui ir profilaktikai. Taikant chemoterapiją, sunaikinamos vėžio ląstelės ir atitinkamai padidėja šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, nebent užkertamas kelias šlapimo rūgšties susidarymui.

Febuxostat Mylan skirtas suaugusiesiems.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Febuxostat Mylan**

##### **Febuxostat Mylan vartoti negalima:**

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

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Febuxostat Mylan:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Vaikams ir paaugliams**

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

## **Kiti vaistai ir Febuxostat Mylan**

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

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

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

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **Febuxostat Mylan sudėtyje yra laktozės**

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

## **3. Kaip vartoti Febuxostat Mylan**

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

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

### *Podagra*

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

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

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

Febuxostat Mylan tiekiamas 120 mg tabletėmis.

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

### **Ką daryti pavartojus per didelę Febuxostat Mylan dozę?**

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

### **Pamiršus pavartoti Febuxostat Mylan**

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

## Nustojus vartoti Febuxostat Mylan

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

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

### 4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

Kiti šalutiniai aukščiau nepaminėti poveikiai išvardyti žemiau.

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

- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- viduriavimas;
- galvos skausmas;
- išbėrimas (įskaitant įvairius išbėrimus; žr. žemiau aprašytuose skirsniuose „nedažnai“ ir „retai“);
- pykinimas;
- podagros simptomų sustiprėjimas;
- vietinis patinimas dėl skysčių susilaikymo audiniuose (edema).

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

- sumažėjęs apetitas, cukraus kiekio kraujyje pokyčiai (diabetas), kurių požymis gali būti sustiprėjęs troškulys, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje, svorio padidėjimas;
- lytinio potraukio praradimas;
- miego sutrikimai, mieguistumas;
- svaigulys, sąstingis arba dilgčiojimas, jutimo susilpnėjimas arba pakitimas (hipestezija, hemiparezė arba parestezija), pakitęs skonio pojūtis, susilpnėjusi uoslė (hiposmija);
- nenormalūs širdies veiklos rodmenys EKG, nereguliarus arba dažnas širdies ritmas, širdies plakimo jutimas (palpitacija);
- karščio pylimas arba kaitimas (pvz., veido arba sprando paraudimas), kraujospūdžio padidėjimas, kraujavimas (hemoragijos, kurios pasitaiko tik kraujo ligomis sergantiems ir chemoterapija gydomiems pacientams dėl šių ligų);
- kosulys, kvėpavimo sutrikimai, nemalonus jausmas arba skausmas krūtinėje, nosies ir (arba) ryklės uždegimas (viršutinių kvėpavimo takų infekcija), bronchitas;
- burnos džiūvimas, pilvo skausmas arba nemalonus jausmas pilve arba pilvo pūtimas, rėmuo arba virškinimo sutrikimai, vidurių užkietėjimas, padažnėjęs tuštinimasis, vėmimas, nemalonus jutimas skrandyje;

- niežėjimas, dilgėlinė, odos uždegimas, odos spalvos pakitimai, mažos raudonos arba purpurinės dėmelės odoje, plokščios raudonos dėmės odoje, plokščias raudonas odos plotas su smulkiais susiliejančiais guzais, išbėrimas, paraudimo plotai ir dėmės odoje, kitos odos būklės;
- mėšlungis, raumenų silpnumas, raumenų arba sąnarių skausmas ar gėlimas, bursitas arba artritas (sąnarių uždegimas, dažnai pasireiškiantis skausmu, tinimu ir (arba) sustingimu), skausmas galūnėse, nugaros skausmas, raumenų spazmas;
- kraujas šlapime, nenormaliai dažnas šlapinimasis, nenormalūs šlapimo tyrimo rezultatai (padidėjęs baltymų kiekis šlapime), susilpnėjusi inkstų funkcija;
- nuovargis, skausmas arba nemalonūs pojūtis krūtinėje;
- tulžies pūslės arba latakų akmenligė;
- padidėjęs skydliaukės funkciją stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje (TSH);
- kraujo cheminių rodmenų arba kraujo ląstelių, trombocitų kiekio pokyčiai (nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai);
- inkstų akmenligė;
- sutrikusi erekcija.

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

- raumenų pažeidimas – būklė, kuri retais atvejais gali būti sunki. Tai gali sukelti raumenų sutrikimus, ypač, jeigu tuo pačiu metu jūs blogai jaučiatės ar turite aukštą temperatūrą, juos gali sukelti raumenų suirimas. Nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją, jeigu jaučiate raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą;
- smarkus gilesnių odos sluoksnių patinimas, ypač patinimas apie lūpas, akis, lyties organuose, rankose, kojose arba liežuvyje; dėl to gali staiga pasunkėti kvėpavimas;
- stiprus karščiavimas su tymams būdingu bėrimu, padidėję limfmazgiai, kepenų padidėjimas, hepatitas (iki kepenų funkcijos nepakankamumo), baltųjų kraujo kūnelių kiekio kraujyje padidėjimas (leukocitozė, su eozinofilija ar be jos);
- odos paraudimas (eritema), įvairaus pobūdžio odos bėrimai (pvz., su niežuliu, baltomis dėmėmis, pūslėmis, pūliais pripildytomis pūslėmis, odos atsisluoksniavimu, į tymus panašiu išbėrimu), išplitusi eritema, nekrozė, pūslinis odos ir gleivinės atsisluoksniavimas, sukiantis eksofoliacinį bėrimą ir galimą sepsį (Stivenso-Džonsono sindromą / toksinę epidermio nekrolizę);
- nervingumas;
- troškulys;
- užimas ausyse;
- neryškus matymas, regėjimo pokyčiai;
- plaukų nuslinkimas;
- opos burnoje;
- kasos uždegimas: dažni simptomai – pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas;
- padidėjęs prakaitavimas;
- svorio sumažėjimas, padidėjęs apetitas, apetito netekimas (anoreksija), nepasiduodantis gydymui;
- raumenų arba sąnarių sąstingis;
- mažas kraujo ląstelių (baltųjų ar raudonųjų) skaičius;
- potraukis skubiai šlapintis;
- šlapimo kiekio pokyčiai arba sumažėjimas dėl inkstų uždegimo (tubulointerstinis nefritas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- odos pageltimas (gelta);
- kepenų pažeidimas;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (raumenų pažeidimo rodiklis).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

## 5. Kaip laikyti Febuxostat Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Po buteliuko pirmojo atidarymo suvartoti per 180 dienų.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Febuxostat Mylan sudėtis

Veiklioji medžiaga yra febuxostatas.

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg arba 120 mg febuxostato.

Pagalbinės medžiagos yra

*Tabletės šerdis:* laktozė (žr. 2 skyriaus dalį „Febuxostat Mylan sudėtyje yra laktozės“), mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hidratuotas koloidinis silicio oksidas, bevandenis koloidinis silicio oksidas, krospovidonas ir talkas.

*Plėvelė:* hipromeliozė, titano dioksidas (E171), etilceliuliozė, geltonasis geležies oksidas (E172), triacetinas ir juodasis geležies oksidas (E172).

### Febuxostat Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Mylan S.A.S.

117 Allee des Parcs

69 800 Saint Priest

Prancūzija

### Gamintojas

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1

H-2900 Komárom

Vengrija

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**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 ΕΠΕ  
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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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



**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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