

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 80 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg febuxosztát tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

236,0 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga színű, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, kb. 16 × 7 mm-es tabletták, egyik oldalán „M”, a másik oldalán „FX3” benyomattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A krónikus hyperurikaemia kezelése olyan állapotokban, amikor a húgysav lerakódás már bekövetkezett (beleértve tophusok és/vagy arthritis urica fennállását vagy kórelőzményét). A Febuxostat Mylan felnőttek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Febuxostat Mylan javasolt *per os* adagja naponta egyszer 80 mg, étkezéstől függetlenül. Ha a szérumban a húgysavszint 2-4 hét elteltével 6 mg/dl (357 µmol/l) felett van, megfontolható naponta egyszer 120 mg Febuxostat Mylan adása.

A Febuxostat Mylan elég gyorsan hat ahhoz, hogy lehetővé tegye a szérumban a húgysavszint 2 hét elteltével történő ismételt meghatározását. A kezelés célja a szérumban a húgysavszint 6 mg/dl (357 µmol/l) alá történő csökkentése és ezen az értéken tartása.

A köszvény heveny fellángolásának megelőzésére legalább 6 hónapos profilaxis javasolt (lásd 4.4 pont).

Időskorúak

Idős korban nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A hatásosságot és biztonságosságot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) nem értékelték teljes körűen (lásd 5.2 pont).

Az enyhe-, közepesúlyos vesekárosodásban szenvedő betegek adagját nem szükséges módosítani.

Májkárosodás

A febuxosztát hatásosságát és biztonságosságát súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádium) betegeknél nem vizsgálták.

A javasolt adag enyhe májkárosodásban szenvedő betegek számára 80 mg. Kevés adat áll rendelkezésre közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegekről.

Gyermekek és serdülők

A febuxosztát biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás

A Febuxostat Mylant szájon át kell szedni, étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd még 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szív- és érrendszeri betegségek

Ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztáttal kezelni.

A vizsgálók által jelentett szív- és érrendszeri APTC események (az ún. Anti-Platelet Trialists' Collaboration, vagyis a „Thrombocytá-aggregációt gátló kezelést értékelő klinikai vizsgálatot végzők együttműködése” által meghatározott végpontok, beleértve a cardiovascularis eredetű halálozást, a nem fatális kimenetelű myocardialis infarctust és a nem fatális kimenetelű stroke-ot) gyakorisága az APEX- és a FACT-vizsgálatokban számszerűen nagyobb volt a teljes febuxosztát-csoportban, mint az allopurinol-csoportban (1,3 vs. 0,3 esemény/100 beteg-év (PY)), míg a CONFIRMS-vizsgálatban ez nem volt megfigyelhető (a vizsgálatok részletes adatai az 5.1 pontban találhatóak). A vizsgálók által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága a fázis III (APEX, FACT és CONFIRMS) vizsgálatok összesített értékelésekor 0,7 vs. 0,6 esemény/100 beteg-évnek adódott. A hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatok során a vizsgálók által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága 1,2 esemény/100 beteg-év volt a febuxosztát-csoportban, míg 0,6 volt az allopurinol-csoportban. Statisztikailag szignifikáns különbségeket nem mutattak ki, és a febuxosztáttal sem bizonyítottak ok-okozati összefüggést. Ezen betegek körében azonosított rizikófaktorok a kórelőzményben szereplő atheroscleroticus betegség és/vagy szívinfarktus és a pangásos szívelégtelenség voltak.

Gyógyszerallergia / túlérzékenység

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat, az életet veszélyeztető Stevens-Johnson szindrómát, toxicus epidermalis necrolysis is beleértve, és akut anaphylaxiás reakciókat/shock-ot észleltek. A legtöbb esetben ezek a reakciók a febuxosztát-kezelés első hónapjában léptek fel. Néhány, de nem mindegyik beteg, az allopurinollal kapcsolatos korábbi túlérzékenységről vagy vesekárosodásról számolt be. A súlyos túlérzékenységi reakciók, beleértve az eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS szindróma) néhány esetben lázzal, hematológiai, renalis vagy hepaticus érintettséggel jártak.

A betegeket tájékoztatni kell az allergia/túlérzékenységi reakciók okozta panaszokról és tünetekről, valamint gondosan követni kell a tüneteket (lásd 4.8 pont). A febuxosztát-kezelést abba kell hagyni, amennyiben súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciók lépnek fel, ideértve a Stevens-Johnson szindrómát is, mivel a kezelés korai megszakítása jobb prognózist jelent. Amennyiben a betegnél allergiás/túlérzékenységi reakciók lépnek fel, ideértve a Stevens-Johnson szindrómát is, valamint akut

anaphylaxiás reakciók/shock lépnek fel, a febuxosztát szedését soha többé nem lehet újratekdeni ezeknél a betegeknél.

Heveny köszvényes rohamok (köszvény fellángolása)

A febuxosztát-kezelést csak a heveny köszvényes roham teljes megszűnése után szabad elkezdni. A köszvény heveny fellángolása következhet be a kezelés kezdetén a változó szérum húgysavszint miatt, ami a szövetekben lerakódott húgysav mobilizálását eredményezi (lásd 4.8 és 5.1 pont). A febuxosztát-kezelés kezdetekor legalább 6 hónapon keresztül ajánlatos a köszvény heveny fellángolásának megelőzése céljából NSAID-ot vagy kolchicint adni (lásd 4.2 pont).

Ha a febuxosztát-kezelés ideje alatt következik be a köszvény heveny fellángolása, a febuxosztát-kezelést nem szabad abbahagyni. A heveny fellángolást a febuxosztát-kezeléssel párhuzamosan, az adott beteg számára megfelelő módon kell kezelni. A folyamatos febuxosztát-kezelés csökkenti a heveny fellángolások gyakoriságát és intenzitását.

Xantin-lerakódás

Más húgysavcsökkentő gyógyszerekhez hasonlóan, jelentősen fokozott húgysav képződés esetén (pl. rosszindulatú daganat és annak kezelése során, Lesch–Nyhan-szindrómában) a vizelet abszolút xantin koncentrációja némely ritka esetben oly mértékben emelkedhet, hogy emiatt lerakódás következhet be a húgyutakban. Mivel a febuxosztáttal nincs tapasztalat, az ilyen populációkban nem ajánlott az alkalmazása.

Merkaptopurin/azatioprin

A febuxosztát adása nem javasolt egyidejűleg merkaptopurinnal/azatioprinnel kezelt betegeknél, mivel a febuxosztát a xantin-oxidáz gátlása révén fokozhatja a merkaptopurin/azatioprin plazmakoncentrációját, ami súlyos toxicitást okozhat. Nem végeztek interakciós vizsgálatokat embreken.

Amennyiben a kombinált kezelést nem lehet elkerülni, a merkaptopurin/azatioprin adagjának csökkentése ajánlott. Patkányokon végzett preklinikai vizsgálatokból származó adatok modellezése és szimulációs elemzése alapján, ha a febuxosztáttal együtt adják, a merkaptopurin/azatioprin dózist a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre kell csökkenteni a lehetséges hematológiai hatások elkerülése érdekében (lásd 4.5 és 5.3 pont).

A betegeket szoroson monitorozni kell, és a merkaptopurin/azatioprin dózist később be kell állítani a terápiás válasz értékelése és az esetleges toxikus hatások megjelenése alapján.

Szervátültetésen átesett betegek

Mivel szervátültetésen átesett betegekkel nincs tapasztalat, ezért a febuxosztát alkalmazása az ilyen betegeknél nem javasolt (lásd még 5.1 pont).

Teofillin

Egészséges önkénteseknél a 80 mg-os febuxosztát és a 400 mg-os egyszeri teofillin adag együttdadása nem vezetett farmakokinetikai kölcsönhatáshoz (lásd 4.5 pont). A febuxosztát 80 mg-os adagban az egyidejűleg teofillinnel kezelt betegeknek a teofillin plazmaszint emelkedésének veszélye nélkül adható. Nem áll rendelkezésre adat 120 mg febuxosztát adagra vonatkozóan.

Májbetegségek

Az összevont, fázis III klinikai vizsgálatok során enyhe rendellenességeket figyeltek meg a májfunkciós tesztekben a febuxosztáttal kezelt betegeknél (5,0%). Májfunkciós próbák elvégzése javasolt a febuxosztát-kezelés megkezdése előtt, illetve ezt követően is időszakosan a klinikai mérlegelés alapján (lásd 5.1 pont).

Pajzsmirigy-betegségek

A hosszú távú, nyílt, kiterjesztett vizsgálatok során emelkedett TSH-szintet ($> 5,5 \mu\text{NE/ml}$) figyeltek meg olyan betegeknek, akik hosszú távú febuxosztát-kezelést kaptak (5,5%). Körültekintés szükséges, amikor olyan betegnél alkalmazzák a febuxosztátot, akinél a pajzsmirigyműködés megváltozott (lásd 5.1 pont).

Laktóz

A febuxosztát tablettát laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Merkaptopurin/azatioprin

A febuxosztát hatásmechanizmusa a XO gátlásán alapul, ezért az egyidejű alkalmazás nem javasolt. A febuxosztát által történő XO gátlás ezen gyógyszerek plazma-koncentrációjának megnövekedését eredményezheti, mely toxicitáshoz vezet. Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat XO által metabolizálódó gyógyszerekkel (kivéve a teofillint) és febuxosztáttal nem végeztek embereken. A patkányokon végzett preklinikai vizsgálatból származó adatok modellezése és szimulációs elemzése azt mutatja, hogy febuxosztáttal történő egyidejű alkalmazás esetén a merkaptopurin/azatioprin dózisát a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre kell csökkenteni (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat más citotoxikus kemoterápia mellett alkalmazott febuxosztáttal nem végeztek. Nincs adat más citosztatikus kezelés során adott febuxosztát biztonságosságáról.

Roziglitazon/ CYP2C8 szubsztrátok

A febuxosztát *in vitro* a CYP2C8 enzim gyenge inhibitorának bizonyult. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban napi 120 mg febuxosztát együttdadása egyszeri 4 mg-os orális roziglitazon adaggal nem gyakorolt hatást a roziglitazonnak és metabolitjának, az N-dezmetil-roziglitazonnak a farmakokinetikájára, ami arra utal, hogy a febuxosztát *in vivo* nem inhibitora a CYP2C8 enzimnek. Tehát a febuxosztát együttdadása roziglitazonnal vagy más CYP2C8 szubsztráttal várhatóan nem teszi szükségessé egyik vegyület dózisának módosítását sem.

Teofillin

Egy egészséges önkéntesekben febuxosztáttal végzett interakciós vizsgálatban azt tanulmányozták, hogy az XO enzim gátlása miatt megemelkedhet-e a keringésben lévő teofillin-szintje, mint arról más XO gátlók esetében beszámoltak. Ezen vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy napi 80 mg febuxosztát és napi egyszeri 400 mg teofillin együttdadásának nem volt hatása a teofillin farmakokinetikájára vagy biztonságosságára. Ezért nem szükséges különleges óvatosság a 80 mg febuxosztát és teofillin egyidejű adásakor. 120 mg febuxosztát adagra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Naproxen és más glükuronidizáció-gátlók

A febuxosztát metabolizmusa az uridin-difoszfát-glükuronoziltranszferáz (UGT) enzimektől függ. A glükuronidizációt gátló gyógyszerek, mint pl. a NSAID-ok és a probenecid, elméletileg befolyásolhatják a febuxosztát eliminációját. Egészséges egyéneknél febuxosztát és naponta kétszer 250 mg naproxen egyidejű alkalmazása azzal járt, hogy emelkedett a febuxosztát expozíció (C_{\max} 28%, AUC 41% és $t_{1/2}$ 26%). A klinikai vizsgálatok során a naproxen vagy más NSAID-ok/COX-2-gátlók alkalmazása nem állt összefüggésben a mellékhatások gyakoriságának klinikai szempontból jelentős mértékű növekedésével.

A febuxosztát egyidejűleg alkalmazható naproxennel és sem a febuxosztát, sem a naproxen adagját nem szükséges módosítani.

Glükuronidizáció-induktorok

Az UGT enzimek erős induktorai esetleg fokozhatják az febuxosztát metabolizmusát, és csökkenthetik a hatékonyságát. Emiatt a szérum húgysavszintjének ellenőrzése javasolt 1–2 héttel a glükuronidizációt erőteljesen indukáló gyógyszer bevezetése után. Ezzel szemben, az induktorral végzett kezelés elhagyása a febuxosztát plazmaszint emelkedéséhez vezethet.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/warfarin

A febuxosztát együtt adható kolchicinnel vagy indometacinnal, az adag módosítása sem a febuxosztát, sem az egyidejűleg adott másik hatóanyag esetén sem szükséges.

Nem szükséges módosítani a febuxosztát adagját, ha hidroklorotiaziddal adják együtt.

Nem szükséges módosítani a warfarin adagját, ha febuxosztáttal adják együtt. A febuxosztát (napi egyszer 80 mg vagy 120 mg) és a warfarin együttes alkalmazása egészséges alanyokban nem volt hatással a warfarin farmakokinetikájára. Az INR értéket és a VII. faktor aktivitását sem befolyásolta a febuxosztáttal való együttadás.

Dezipramin/CYP2D6 szubsztrátok

A febuxosztát *in vitro* a CYP2D6 gyenge inhibitorának bizonyult. Egy egészséges alanyokon elvégzett vizsgálat során a naponta 1×120 mg dózisban adott febuxosztát hatására átlagosan 22%-kal nőtt a CYP2D6 szubsztrát dezipramin AUC-értéke, ami azt jelzi, hogy a febuxosztát *in vivo* gyenge gátló hatást fejt ki a CYP2D6 enzimre.

Ily módon, a febuxosztát és más CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása során várhatóan nem szükséges az utóbbiak adagjának módosítása.

Savkötők

Az egyidejűleg bevett, magnézium-hidroxidot és alumínium-hidroxidot tartalmazó savkötők bizonyítottan (kb. 1 órával) késleltetik a febuxosztát felszívódását és 32%-kal csökkentik a C_{max} -t, az AUC értéke azonban nem változik jelentős mértékben. Ezért a febuxosztát alkalmazható savkötők mellett.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A rendelkezésre álló, nagyon korlátozott számú adat nem utal a febuxosztát terhességre vagy a magzatra/újszülöttre gyakorolt káros hatására. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést vagy a szülést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Febuxosztát a terhesség ideje alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a febuxosztát kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek során kimutatták, hogy a hatóanyag kiválasztódik az anyatejbe, és a szoptatott utódok fejlődését hátrányosan befolyásolja. A szoptatott csecsemőt fenyegető kockázat nem zárható ki. A febuxosztát nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

Termékenység

A reprodukciós állatkísérletek 48 mg/kg/nap adagig nem mutattak a termékenységre gyakorolt, dózisfüggő nemkívánatos eseményeket (lásd 5.3 pont). A febuxosztát humán termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A febuxosztát alkalmazásával kapcsolatban aluszékonyságot, szédülést, paraesthesiát és homályos látást jelentettek. A betegeknek körültekintően kell eljárniuk mielőtt járművet vezetnének, gépeket kezelnének vagy balesetveszélyes tevékenységekben vennének részt, hogy biztosan meggyőződjenek arról, hogy a febuxosztát nem rontja a teljesítőképességüket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során leggyakrabban jelentett mellékhatások (legalább 4072 beteget kezeltek 10 mg és 300 mg közötti dózissal) a köszvényes rohamok, májműködési zavarok, hasmenés, hányinger, fejfájás, bőrkivetés és oedema. Ezek a mellékhatások súlyosságukat tekintve többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Ritkán súlyos túlérzékenységi reakciók is előfordultak a febuxosztáttal szemben a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során, néhány ezek közül szisztémás tünetekkel is járt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban azok a gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások kerülnek felsorolásra, amelyek febuxosztáttal kezelt betegekben fordultak elő.

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossággal szerepelnek.

1. táblázat: Az összevont fázis III, hosszútávú, kiterjesztett vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során észlelt mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Ritka</u> Pancytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Ritka</u> Anaphylaxiás reakció*, gyógyszer túlérzékenység*
Endokrin betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> A vér emelkedett pajzsmirigyserkentő hormon szintje
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<u>Ritka</u> Homályos látás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Gyakori***</u> Köszvényes roham <u>Nem gyakori</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, csökkent étvágy, testsúlynövekedés <u>Ritka</u> Testsúlycsökkenés, fokozott étvágy, anorexia
Pszichiátriai kórképek	<u>Nem gyakori</u> Csökkent libido, álmatlanság <u>Ritka</u>

	Idegesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Fejfájás <u>Nem gyakori</u> Szédülés, paraesthesia, hemiparesis, aluszékonyság, ízérzés megváltozása, hypaesthesia, hyposmia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<u>Ritka</u> Tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<u>Nem gyakori</u> Pitvarfibrilláció, szívdobogásérzés, EKG elváltozások
Érbetegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Magas vérnyomás, kipirulás, hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Nehézlégzés, bronchitis, felső légúti fertőzés, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Hasmenés**, hányinger <u>Nem gyakori</u> Hasi fájdalom, a has felpuffadása, gastro-oesophageális refluxbetegség, hányás, szájszárazság, emésztési panaszok, székrekedés, gyakori székürítés, flatulencia, gastrointestinális diszkomfort <u>Ritka</u> Pancreatitis, szájnyálkahártya fekély
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<u>Gyakori</u> Májműködési zavarok** <u>Nem gyakori</u> Cholelithiasis <u>Ritka</u> Hepatitis, sárgaság*, májkárosodás*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<u>Gyakori</u> Bőrkiütés (ideértve a bőrkiütés különböző típusait, melyeket kisebb gyakorisággal jelentettek, lásd lent) <u>Nem gyakori</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, a bőr elszíneződése, bőrelváltozás, petechiák, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, papularis kiütés <u>Ritka</u> Toxicus epidermalis necrolysis*, Stevens-Johnson szindróma*, angiooedema*, eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció*, generalizált kiütés (súlyos)*, erythema, exfoliatív kiütés, follicularis kiütés, hólyagos kiütés, pustulosus kiütés, viszketéssel járó kiütés*, erythematosus kiütés, morbilliform kiütés, alopecia, fokozott verejtékezés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Nem gyakori</u> Ízületi fájdalom, arthritis, myalgia, mozgásszervi fájdalom, izomgyengeség, izomgörcs, izomfeszülés, bursitis <u>Ritka</u> Rhabdomyolysis*, ízületi merevség, musculoskeletalis merevség

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Veseelégtelenség, vesekövesség, haematuria, pollakisuria, proteinuria, <u>Ritka</u> Tubulointerstitialis nephritis*, sürgető vizelési inger
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Gyakori</u> Oedema <u>Nem gyakori</u> Fáradtság, mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés <u>Ritka</u> Szomjúság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<u>Nem gyakori</u> Vér emelkedett amiláz-szintje, thrombocytaszám csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés, lymphocytaszám csökkenés, a vér kreatinszint emelkedése, a vér kreatininszint emelkedése, haemoglobin-szint csökkenése, a vér karbamid-szintjének emelkedése, hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterinszint, csökkent hematokrit, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH) -szint, a vér káliumszintjének emelkedése <u>Ritka</u> Emelkedett vércukorszint, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin-idő (APTI), vörösvértestszám csökkenés, a vér emelkedett alkalikus-foszfátáz szintje, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje*

* A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során észlelt mellékhatások

** A kombinált fázis III vizsgálatokban a kezelés alatt fellépő nem infekciós eredetű hasmenés és a kóros májműködési vizsgálati eredmények gyakoribbak az egyidejűleg kolhicinnel is kezelt betegekénél.

*** Az egyedi, fázis III, randomizált, kontrollós vizsgálatokban észlelt köszvényes rohamok előfordulási gyakoriságát lásd az 5.1 pontban.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat (Stevens-Johnson szindrómát és toxicus epidermalis necrolysis is beleértve) és akut anaphylaxiás reakciókat/shock-ot észleltek. A Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis jellemző tünetei a progresszív bőrkiütések, melyek hólyagképződéssel, nyálkahártya léziókkal és szemirritációval társulhatnak. A febuxosztáttal kapcsolatos túlérzékenységi reakciók a következő tünetekkel járhatnak: bőrreakciók, melyek beszűrődött maculopapuláris kiütéssel, generalizált vagy exfoliatív kiütéssel, bőrléziókkal, faciális oedemával, lázzal, hematológiai rendellenességekkel (például thrombocytopeniával és eozinofiliával) és egyszeres vagy többszörös szervi érintettséggel (máj és vese, beleértve a tubulointerstitialis nephritist) jellemezhetők (lásd 4.4 pont).

Köszvényes rohamokat gyakran észleltek a kezelés megkezdése után és az első hónapban. Ezután a köszvényes rohamok gyakorisága az eltelt idővel arányosan csökkent. A köszvényes roham profilaxisa ajánlott (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén tüneti és szupportív ellátást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Köszvény elleni készítmények, húgysavképződést gátló készítmények, ATC kód: M04AA03

Hatásmechanizmus

A húgysav emberben a purin-anyagcsere végterméke, keletkezésének lépései: hypoxantin → xantin → húgysav. Ezen átalakulás mindkét lépését a xantinoxidáz (XO) enzim katalizálja. A febuxosztát 2-aril-tiazol származék, mely terápiás hatását, vagyis a szérumban a húgysavszint csökkentését a XO szelektív gátlásával fejeti ki. A febuxosztát a XO erős hatású, nem purinszelektív gátlószer (NP-SIXO); *in vitro* gátló hatásának K_i értéke kevesebb, mint egy nanomol. A febuxosztát bizonyítottan erőteljesen gátolja a XO oxidált és redukált formáját is. Terápiás koncentrációban a febuxosztát nem gátol más, a purin- vagy pirimidin-anyagcsereben közreműködő enzimeket, nevezetesen a guanin-dezaminázt, a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferázt, az orotát-foszforibozil-transzferázt, az orotidin-monofoszfát-dekarboxilázt vagy a purinnukleozid-foszforilázt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A febuxosztát hatékonyságát három fázis III pivotális vizsgálat (a következőkben ismertetett APEX- és FACT pivotális vizsgálat, valamint egy további, a CONFIRMS vizsgálat) bizonyította 4101 hyperurikaemiás és köszvényes betegen. Mindegyik fázis III pivotális vizsgálatban felülmúlta a febuxosztát az allopurinolt a szérumban a húgysavszint csökkentése és szintentartása tekintetében. Az elsődleges hatékonysági végpontot az APEX és a FACT vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya jelentette, akiknek az utolsó 3 havi szérumban a húgysavszintje $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) volt. A CONFIRMS elnevezésű fázis III kiegészítő vizsgálatban, melynek eredményei csak azt követően váltak hozzáférhetővé, hogy a febuxosztát forgalomba hozatali engedélyét első ízben kiadták, az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknek szérumban a húgysavszintje az utolsó vizsgálatkor $< 6,0$ mg/dl volt. Szervátültetésen átesett betegeket nem vontak be ezekbe a vizsgálatokba (lásd 4.2 pont).

APEX-vizsgálat: Az „Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat” (APEX) egy fázis III, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, 28-hetes vizsgálat volt. Ezerhetvenkét (1072) beteget randomizáltak: placebót ($n = 134$), napi egyszeri 80 mg febuxosztátot ($n = 267$), napi egyszeri 120 mg febuxosztátot ($n = 269$), napi egyszeri 240 mg febuxosztátot ($n = 134$) vagy allopurinolt (napi egyszeri 300 mg-ot) kaptak azok a betegek [$n = 258$], akiknél a kiindulási szérumban a kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl illetve napi egyszeri 100 mg-ot kaptak azok a betegek [$n = 10$], akiknél a kiindulásiszérumban a kreatinin $> 1,5$ mg/dl és $\leq 2,0$ mg/dl) kaptak a betegek. A biztonságos adag kiértékelésére 240 mg febuxosztátot (vagyis a javasolt maximális adag kétszerese) alkalmaztak.

Az APEX-vizsgálat bebizonyította, hogy a napi egyszeri 80 mg febuxosztát és a napi egyszeri 120 mg febuxosztát statisztikailag szignifikánsan felülmúlja az allopurinol hagyományos, 300 mg-os ($n = 258$)/100 mg-os ($n = 10$) adagjait a szérumban a húgysavszint $6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol}$) alá csökkentése terén (lásd 2. táblázat és 1. ábra).

FACT-vizsgálat: A „Febuxostat Allopurinol Controlled Trial” (FACT) egy fázis III, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, 52-hetes vizsgálat volt. hétszázhatvan (760) beteget randomizáltak: napi

egyszeri 80 mg febuxosztát (n = 256), napi egyszeri 120 mg febuxosztát (n = 251) vagy napi egyszeri 300 mg allopurinol (n = 253) kezelésre.

A FACT-vizsgálat során a febuxosztát napi egyszeri 80 mg-os és napi egyszeri 120 mg-os kezelési módja is statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a szokványos 300 mg-os dózisban adott allopurinolnál a szérumban a húgysavszint 6,0 mg/dl (357 µmol) alá csökkentésében és fenntartásában.

Az elsődleges hatékonysági végpont eredményeit a 2. táblázat összegezi:

2. táblázat:

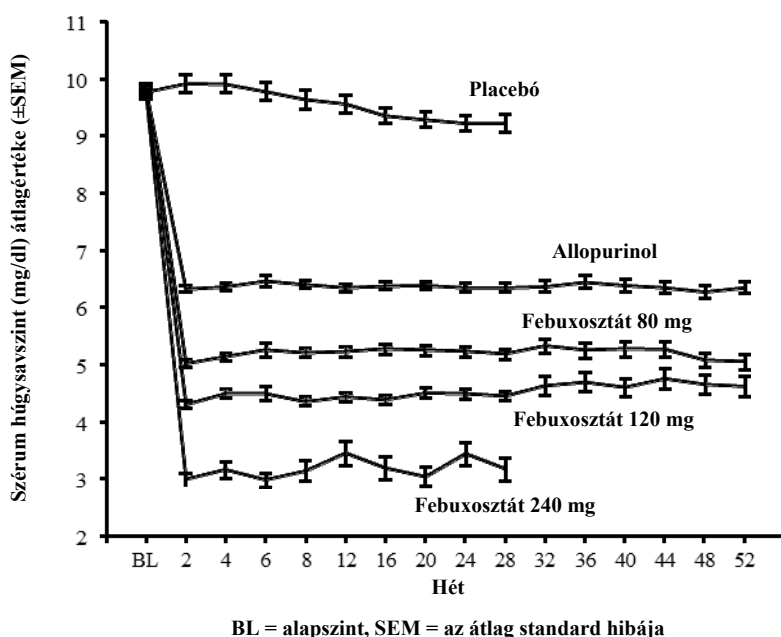
Azon betegek részaránya, akik szérumban a húgysavszintje < 6,0 mg/dl (357 µmol) az utolsó 3 hónap vizitei során

Vizsgálat	Febuxosztát 80 mg napi egyszer	Febuxosztát 120 mg napi egyszer	Allopurinol 300 / 100 mg napi egyszer ¹
APEX (28 hét)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 hét)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Összevont eredmények	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)

¹ A 100 mg napi egyszeri adaggal (n = 10: szérumban a kreatininszint > 1,5 – ≤ 2,0 mg/dl) vagy 300 mg napi egyszeri adaggal (n = 509) kezelt betegek eredményeit összevonták az elemzéshez.
* p < 0,001 vs. allopurinol, # p < 0,001 vs. 80 mg

A febuxosztát azonnal és tartósan csökkentette a szérumban a húgysavszintet. A szérumban a húgysavszintje 6,0 mg/dl (357 µmol/l) alá csökkent a második heti vizitre, és a kezelés ideje alatt mindvégig ezen a szinten maradt. Az átlagos szérumban a húgysavszinteket az idő függvényében, a két fázis III pivotális vizsgálat összes terápiás csoportjaira vonatkozóan az 1. ábra szemlélteti.

1. ábra: Átlagos szérumban a húgysavszintek összesített eredményei a fázis III pivotális vizsgálatokban



Megjegyzés: 509 beteg napi egyszer 300 mg allopurinolt kapott; 10 beteg, akik szérumban a kreatininszintje $> 1,5$ és $< 2,0$ mg/dl napi egyszer 100 mg allopurinolt kapott (az APEX-vizsgálat 268 betege közül 10). A biztonságos adag kiértékelésére 240 mg febuxosztátot alkalmaztak, ami a javasolt maximális adag kétszerese.

CONFIRMS-vizsgálat: A CONFIRMS-vizsgálat egy fázis III, randomizált, kontrollos, 26 hetes vizsgálat volt, amelynek során köszvényes és hyperuricaemiás betegeknél 40 mg, illetve 80 mg febuxosztát biztonságosságát és hatásosságát értékelték 300 mg, illetve 200 mg allopurinollal összehasonlítva. Kettőezer-kettőszázhatvankilenc (2269) beteget randomizáltak az alábbi csoportokba: naponta egyszer 40 mg febuxosztát ($n = 757$), naponta egyszer 80 mg febuxosztát ($n = 756$), illetve naponta egyszer 300 mg vagy 200 mg allopurinol ($n = 756$). A betegek legalább 65%-a szenvedett enyhe – közepesen súlyos vesekárosodásban (szérumban a kreatininszint 30-89 ml/min). A 26 hetes kezelési periódus alatt kötelező volt a köszvény heveny fellángolásának profilaxisa.

Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a szérumban a húgysavszintje $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) volt az utolsó vizsgálatkor, 45% volt a 40 mg febuxosztát, 67% volt a 80 mg febuxosztát és 42% volt az allopurinol (300/200 mg) csoportban.

Elsődleges végpont a károsodott veseműködésű betegek alcsoportjában

Az APEX-vizsgálat a hatékonyságot 40 károsodott veseműködésű betegen (azaz a kiindulási szérumban a kreatininszint $> 1,5$ és $\leq 2,0$ mg/dl) értékelt. A károsodott veseműködésű betegeknél, akiket allopurinolra randomizáltak, az adagot napi egyszer 100 mg-ra korlátozták. A febuxosztát az elsődleges hatékonysági végpontot a betegek 44%-ánál (napi egyszeri 80 mg), 45%-ánál (napi egyszeri 120 mg) és 60%-ánál (napi egyszeri 240 mg) érte el, míg ugyanez 0% volt a napi egyszer 100 mg allopurinol- és a placebo-csoportokban.

Nem voltak klinikai szempontból számottevő különbségek a szérumban a húgysavszint százalékos csökkenésének mértékében az egészséges alanyok vesefunkciójától függően (58% az ép veseműködésű vs. 55% a nagymértékben károsodott veseműködésű csoportban).

A CONFIRMS-vizsgálatban a köszvényes és hyperuricaemiás betegeken egy prospektív analízist terveztek, amely kimutatta, hogy a febuxosztát a 300 mg, illetve 200 mg allopurinolhoz viszonyítva lényegesen hatékonyabban csökkentette $6,0$ mg/dl-es érték alá a szérumban a húgysavszintet azoknál a köszvényes betegeknél, akik enyhe – közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedtek (a vizsgált betegek 65%-a).

Elsődleges végpont a ≥ 10 mg/dl szérumban a húgysavszintű betegek alcsoportjában

A betegek kb. 40%-ánál (APEX és FACT összevontan) a kiindulási szérumban a húgysavszintje ≥ 10 mg/dl volt. Ebben az alcsoportban a febuxosztát elérte az elsődleges hatékonysági végpontot (szérumban a húgysavszint $< 6,0$ mg/dl az utolsó 3 vizit alkalmával) a betegek 41%-ánál (napi egyszeri 80 mg), 48%-ánál (napi egyszeri 120 mg) és 66%-ánál (napi egyszeri 240 mg), míg ugyanez 9% volt a napi egyszeri 300 mg-os /100 mg-os allopurinol csoportban és 0% a placebo csoportban.

A CONFIRMS-vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpontot elérő betegek aránya (szérumban a húgysavszint $< 6,0$ mg/dl az utolsó vizit során) azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási szérumban a húgysavszint ≥ 10 mg/dl volt, 27% ($66/249$) volt a napi 40 mg febuxosztáttal kezelt, 49% ($125/254$) volt a napi 80 mg febuxosztáttal kezelt és 31% ($72/230$) volt a 300 mg, illetve 200 mg allopurinollal kezelt csoportokban.

Klinikai végeredmények: a köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló betegek részaránya

APEX-vizsgálat: A 8-hetes profilaxis periódus alatt a résztvevők nagyobb aránya szorult kezelésre a köszvény fellángolása miatt a 120 mg-os febuxosztát kezelési csoportban (36%), mint a 80 mg-os febuxosztát (28%), a 300 mg-os allopurinol (23%), valamint a placebo-csoportban (20%). A köszvény fellángolása növekedett a profilaxis periódus után, és idővel fokozatosan csökkent. A 8. hét és a 28. hét között a vizsgálati alanyok 46-55%-a kapott a köszvény fellángolása miatt kezelést. A vizsgálat utolsó 4

hetében (24-28 hét között) a köszvény heveny fellángolása a vizsgálati alanyok 15%-ánál (febuxosztát 80, 120 mg), 14%-ánál (allopurinol 300 mg) és 20%-ánál (placebo) volt megfigyelhető.

FACT-vizsgálat: A 8-hetes profilaxis periódus alatt a résztvevők nagyobb aránya szorult kezelésre a köszvény fellángolása miatt a 120 mg-os febuxosztát kezelési csoportban (36%), mint a 80 mg-os febuxosztát (22%) és a 300 mg-os allopurinol (21%) kezelési csoportokban. A 8-hetes profilaxis periódus után a köszvény fellángolása növekedett, majd idővel fokozatosan csökkent. A 8. hét és az 52. hét között a vizsgálati alanyok 64-70%-a kapott a köszvény fellángolása miatt kezelést. A vizsgálat utolsó 4 hetében (49.-52. hét) a köszvény heveny fellángolása a vizsgálati alanyok 6-8%-ánál volt megfigyelhető (febuxosztát 80, 120 mg), illetve 11%-ánál (allopurinol 300 mg) volt megfigyelhető.

A köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló résztvevők aránya (APEX- és FACT-vizsgálat) számszerűen alacsonyabb volt azokban a csoportokban, amelyekben a vizsgálat kezdete után átlagosan < 6 mg/dl, < 5 mg/dl vagy < 4 mg/dl szérumszintet sikerült elérni, szemben azzal a csoporttal, amelyiknek átlagos szérumszintje ≥ 6 mg/dl volt a kezelés utolsó 32 hetében (a 20–24. héttől a 48–52. hétig tartó intervallum).

A CONFIRMS-vizsgálat során a köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló betegek aránya (a kezelés első napjától a 6. hónap végéig) 31% volt a napi 80 mg febuxosztáttal kezelt és 25% volt az allopurinollal kezelt csoportokban. Nem mutatkozott különbség a 40 mg, illetve a 80 mg febuxosztáttal kezelt csoportok között a köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló betegek arányában.

Hosszú távú, nyílt, kiterjesztéses klinikai vizsgálatok

EXCEL-vizsgálat (C02-021): Az EXCEL-vizsgálat egy 3 éven át tartó, fázis III, nyílt, multicentrikus, randomizált, allopurinol kontrolllos biztonságossági kiterjesztéses vizsgálat volt, azok számára, akik befejezték a pivotális fázis III (APEX vagy FACT) vizsgálatot. Összesen 1086 beteget vontak be a vizsgálatba az alábbi csoportokba: naponta egyszer 80 mg febuxosztát ($n = 649$), naponta egyszer 120 mg febuxosztát ($n = 292$), illetve naponta egyszer 300 mg vagy 100 mg allopurinol ($n = 145$). A betegek közel 69%-ánál nem volt szükség a kezelés módosítására a fenntartó kezelés beállításához. Azokat a betegeket, akiknél a szérumszint három, egymást követő értéke > 6 mg/dl volt, kizárták a vizsgálatból.

A szérumszint értékeket sikerült mindvégig megfelelő szinten tartani (azaz a kezdeti 80 mg febuxosztáttal kezelték 91%-ánál és a 120 mg-mal kezelték 93%-ánál mértek a 36. hónapban < 6 mg/dl szérumszinteket).

A 3 év alatt összegyűjtött adatok azt bizonyítják, hogy csökkent a köszvény heveny fellángolásával járó epizódok előfordulási gyakorisága, és a betegek kevesebb mint 4%-a szorult kezelésre heveny fellángolás miatt (azaz több mint 96%-uk nem szorult kezelésre heveny fellángolás miatt) a 16–24. és a 30–36. hónapban.

A fenntartó kezelésként napi egyszeri 40 mg febuxosztáttal kezelték 46%-ánál, a napi egyszeri 120 mg-mal kezelték 38%-ánál a kezelés kezdetén tapintható, primer tophusok teljesen megszűntek az utolsó vizsgálat idejére.

A FOCUS (TMX-01-005 jelzésű) vizsgálat egy 5 éven át tartó, fázis II, nyílt, multicentrikus, biztonságossági kiterjesztéses vizsgálat volt, azok számára, akik befejezték a TMX-00-004 jelzésű, 4-hetes, kettős-vak febuxosztát vizsgálatot.

A vizsgálatba 116, olyan beteget vontak be, akik kezdetben napi egyszeri 80 mg febuxosztát-kezelést kaptak. A betegek 62%-ánál nem volt szükség a dózis módosítására a < 6 mg/dl szérumszint fenntartásához, és a betegek 38%-ánál volt szükség az adag módosítására a fenntartó kezelés beállításához.

Az utolsó vizsgálatkor < 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) szérumszinttel rendelkező betegek aránya valamennyi febuxosztáttal kezelt csoportban meghaladta a 80%-ot (81–100%).

A fázis III klinikai vizsgálatok során enyhe rendellenességeket figyeltek meg a májfunkciós tesztekben a febuxosztáttal kezelt betegeken (5,0%). Ez a gyakoriság hasonló volt az allopurinol kezelés során bejelentetthez (4,2%) (lásd 4.4 pont). Magasabb TSH-szinteket ($> 5,5 \mu\text{NE/ml}$) figyeltek meg hosszú távon febuxosztáttal kezelt betegeknél (5,5%) és allopurinollal kezelt betegeken is (5,8%) a hosszú távú, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok során (lásd 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges egyéneknél a febuxosztát maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és a plazmakoncentráció-ideje görbe alatti terület (AUC) nagysága a dózissal arányosan nőtt 10–120 mg adagok egyszeri és ismételt adása után. A 120–300 mg dózistartományban a febuxosztát AUC-értékének növekedése meghaladja a dózisznövekedéssel arányos mértéket. Nincs észlelhető akkumuláció, ha a 10–240 mg-os adagokat 24 óránként adagolják. A febuxosztát látszólagos, átlagos terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) kb. 5–8 óra.

Populációs farmakokinetikai/farmakodinamikai vizsgálatokat 211 hyperurikaemiás és köszvényes, napi egyszeri 40–240 mg febuxosztát adagokkal kezelt betegen végeztek. Általában véve, a febuxosztát ezen elemzések alapján becsült farmakokinetikai paraméterei összhangban álltak az egészséges egyéneken meghatározottakkal. Ez azt jelzi, hogy az egészséges alanyokon elvégzett farmakokinetikai/farmakodinamikai értékelés érvényes a köszvényes betegek populációjára.

Felszívódás

A febuxosztát rövid idő alatt (t_{max} 1,0-1,5 óra) és jól (legalább 84%-ban) felszívódik. A napi 80 mg, ill. napi 120 mg adagok egyszeri vagy többszöri adása után a C_{max} kb. 2,8–3,2 $\mu\text{g/ml}$, ill. 5,0–5,3 $\mu\text{g/ml}$. Az abszolút biohasznosulást a febuxosztát tablettá formájára vonatkozóan nem vizsgálták.

A napi 80 mg adagot ismételt, a napi 120 mg adagot egyszeri alkalommal szájon át, zsírdús étkezés során bevéve a C_{max} sorrendben 49%-kal, ill. 38%-kal, az AUC sorrendben 18%-kal, ill. 16%-kal csökkent. Mindazonáltal, nem észleltek klinikai szempontból számottevő változást a szérum húgysavkoncentráció százalékos csökkenésében, amikor ezt vizsgálták (80 mg-os adag ismételt alkalmazása). Vagyis a febuxosztát bevételekor nem szükséges tekintettel lenni az étkezésekre.

Eloszlás

Egyensúlyi viszonyok között a febuxosztát látszólagos eloszlási térfogata (V_{ss}/F) 29–75 liter 10–300 mg-os adagok *per os* alkalmazása után. A febuxosztát plazmafehérje-kötődése (elsősorban albuminhoz) kb. 99,2%-os, és mértéke a 80–120 mg dózistartományban állandó. Az aktív metabolitok plazmafehérje kötődése 82–91%.

Biotranszformáció

A febuxosztát több úton metabolizálódik, az uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz (UDPGT) enzimrendszerben konjugációval, ill. a citokróm P450 (CYP) enzimrendszerben oxidációval. Négy farmakológiai aktivitást hordozó hidroximetabolitot azonosítottak, ezek közül három fordul elő az emberi vérplazmában. Emberi máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok szerint az oxidációs metabolitok döntően a CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 és CYP2C9 izoenzimek közreműködésével jöttek létre, míg a febuxosztát glükuronid képződéséért elsősorban az UGT 1A1, 1A8 és 1A9 felelős.

Elimináció

A febuxosztát mind hepatikus, mind renális anyagcsereúton eliminálódik. ^{14}C -izotóppal jelzett febuxosztát szájon át adott 80 mg-os adagjának kb. 49%-át a vizeletből nyerték vissza változatlan formában (3%), a hatóanyag acil-glükuronid származékaként (30%), ismert oxidációs metabolitjai és konjugátumaik (13%), valamint további, ismeretlen metabolitok (3%) alakjában. A vizelettel ürülő

menyiségen felül az adag kb. 45%-át nyerték vissza a székletből változatlan febuxosztát (12%), a hatóanyag acil-glükuronidja (1%), ismert oxidációs metabolitjai és konjugátumaik (25%), valamint további, ismeretlen metabolitok (7%) formájában.

Vesekárosodás

A febuxosztát 80 mg-os adagját ismételten enyhe, közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodás szenvedőknek adva a febuxosztát C_{max} -értéke nem változott az ép veseműködésű alanyokon mérthez képest. A febuxosztát átlagos össz AUC-értéke kb. 1,8-szorosára nőtt, az ép veseműködésű csoportban mért 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{óra}/\text{ml}$ -ről a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön mért 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{óra}/\text{ml}$ -re. Az aktív metabolitok C_{max} - és AUC-értékei 2–4-szeresig emelkedtek, kölcsönösen. Mindazonáltal, enyhe vagy közepes vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

A febuxosztát 80 mg-os adagját, enyhén (Child-Pugh A stádiumú) vagy közepesen (Child-Pugh B stádiumú) károsodott májműködésű betegeknek ismételten adva a febuxosztát és metabolitjainak C_{max} -és AUC-értékei nem változtak jelentősen az ép májműködésű alanyokon mértekhez képest. Súlyos (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

Életkor

Nem észlelték a febuxosztát és metabolitjai AUC-értékeinek számottevő változásait a febuxosztát ismételten, szájon át adott adagjaival kezelt időseknél, fiatal egészséges alanyokhoz viszonyítva.

Nem

A febuxosztátot ismételten szájon át adva a C_{max} -értéke 24%-kal, az AUC-értéke 12%-kal nagyobb volt nőknél, mint férfiakban. Mindazonáltal, a testsúlyra korrigált C_{max} - és AUC-értékek mindkét nemből hasonlóak voltak. A beteg neme alapján szükségtelen módosítani a gyógyszeradagot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során általában csak a maximális humán expozíciót meghaladó expozíció esetén figyeltek meg hatásokat.

A patkányokon végzett vizsgálatokból származó adatok farmakokinetikai modellezése és szimulálása azt mutatja, hogy ha a febuxosztáttal együttadják, a merkaptopurin/azatioprin klinikai dózist a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre kell csökkenteni a lehetséges hematológiai hatások elkerülése érdekében (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Rákkeltő hatás, mutagenézis, fertilitási zavarok

Hím patkányokban statisztikailag szignifikáns mértékben nőtt a húgyhólyag daganatok (átmenetesejtes papilloma és carcinoma) gyakorisága, amit kizárólag xantin-kövességgel együtt észlelték a nagy dózissal – azaz a humán adag körülbelül 11-szeresével – kezelt csoportban. Egyetlen más daganattípus gyakorisága sem nőtt jelentősen a hím, ill. a nőstény egerekben és patkányokban. Ezek a megfigyelések a purin-anyagcsere és a vizelet-összetétel vizsgált állatfajra jellemző sajátosságainak tekinthetők, ezért nincs jelentőségük a klinikai alkalmazás szempontjából.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálat sorozatok nem mutatták ki, hogy a febuxosztát bármilyen, biológiai szempontból fontos genotoxikus hatást fejtene ki.

A szájon át legfeljebb 48 mg/kg/nap adagban szedett febuxosztát nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok reprodukív képességét.

Nem észlelték, hogy a febuxosztát károsítaná a fertilitást, teratogén hatású lenne vagy magzatkárosodást okozna. Patkányban a nagy adagok – a humán expozíció kb. 4,3-szerese – toxikusaknak bizonyultak az anyaállatokra, ehhez az elválasztási index csökkenése és az utódok csökkent fejlődése társult. A vemhes patkányokon, ill. nyulakon, a humán expozíció kb. 4,3-szeresének, ill. kb. 13-szorosának megfelelő dózissal elvégzett teratológiai vizsgálatok nem mutattak ki semmiféle teratogén hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz
Mikrokristályos cellulóz
Magnézium-sztearát
Hidroxi-propil-cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Víz-tartalmú kolloid szilícium-dioxid
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Talkum

Filmbevonat

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Etilcellulóz
Sárga vas-oxid (E172)
Triacetin
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 84 tablettás buborékcsomagolás, 28, 84 tablettás naptáras buborékcsomagolás, valamint 28 × 1 tablettás, adagonként perforált buborékcsomagolás ((PVC/OPA/Alu)/Alu (beágyazott nedvességmegkötő anyagot tartalmaz)).

14, 28, 42 tablettás buborékcsomagolás, 28 tablettás naptáras buborékcsomagolás, valamint 28 × 1 tablettás, adagonként perforált buborékcsomagolás, 84 tablettás (2 x 42) gyűjtőcsomagolás (PVC/OPA/Alu)/Alu.

28 vagy 84 tablettát tartalmazó HDPE tartály polipropilén (PP) csavaros zárókupakkal, nedvességmegkötővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 120 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg febuxosztát tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

354,0 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga színű, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, kb. 18 × 8 mm-es tabletták, egyik oldalán „M”, a másik oldalán „FX4” benyomattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Febuxostat Mylan krónikus hyperurikaemia kezelésére javallott olyan állapotokban, amikor a húgysav lerakódás már bekövetkezett (beleértve tophusok és/vagy arthritis urica fennállását vagy kórelőzményét)

A Febuxostat Mylan hyperurikaemia megelőzésére és kezelésére javallott olyan, kemoterápiában részesülő, rosszindulatú hematológiai kórképből szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn.

A Febuxostat Mylan felnőttek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Köszvény

A Febuxostat Mylan javasolt *per os* adagja naponta egyszer 80 mg, étkezéstől függetlenül. Ha a szérumban a húgysavszint 2–4 hét elteltével 6 mg/dl (357 µmol/l) felett van, megfontolható naponta egyszer 120 mg Febuxostat Mylan adása.

A Febuxostat Mylan elég gyorsan hat ahhoz, hogy lehetővé tegye a szérumban a húgysavszint 2 hét elteltével történő ismételt meghatározását. A kezelés célja a szérumban a húgysavszint 6 mg/dl (357 µmol/l) alá történő csökkentése és ezen az értéken tartása.

A köszvény heveny fellángolásának megelőzésére legalább 6 hónapos profilaxis javasolt (lásd 4.4 pont).

Tumor lysis szindróma

A Febuxostat Mylan javasolt *per os* adagja naponta egyszer 120 mg, étkezéstől függetlenül.

A Febuxostat Mylan adását 2 nappal a cytotoxikus terápia megkezdése előtt kell elkezdni és legalább 7 napig kell folytatni. Azonban a kezelés akár 9 napra is meghosszabbítható, a klinikai megítélés szerint alkalmazott kemoterápia időtartamának megfelelően.

Időskorúak

Idős korban nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A hatásosságot és biztonságosságot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) nem értékelték teljes körűen (lásd 5.2 pont).

Az enyhe-, közepes súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek adagját nem szükséges módosítani.

Májkárosodás

A febuxosztat hatásosságát és biztonságosságát súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádium) betegeknél nem vizsgálták.

Köszvény: A javasolt adag enyhe májkárosodásban szenvedő betegek számára 80 mg. Kevés adat áll rendelkezésre közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegekről.

Tumor lysis szindróma: A fázis III pivotális (FLORENCE) vizsgálatban csak a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket zárták ki a vizsgálatban való részvételből. A beválasztott betegeknél a májfunkció alapján nem volt szükség dózismódosításra.

Gyermekek és serdülők

A febuxosztat biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás

A Febuxostat Mylant szájon át kell szedni, étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd még 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szív- és érrendszeri betegségek

Krónikus hyperurikaemia kezelése

Ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztáttal kezelni. A vizsgálok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események (az ún. Anti-Platelet Trialists' Collaboration, vagyis a „Thrombocyt-aggregációt gátló kezelést értékelő klinikai vizsgálatot végzők együttműködése” által meghatározott végpontok, beleértve a cardiovascularis eredetű halálozást, a nem fatális kimenetelű myocardialis infarctust és a nem fatális kimenetelű stroke-ot) gyakorisága az APEX- és a FACT-vizsgálatokban számszerűen nagyobb volt a teljes febuxosztat-csoportban, mint az allopurinol-csoportban (1,3 vs. 0,3 esemény/100 beteg-év (PY)), míg a CONFIRMS-vizsgálatban ez nem volt megfigyelhető (a vizsgálatok részletes adatai az 5.1 pontban találhatóak). A vizsgálok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága a fázis III (APEX, FACT és CONFIRMS) vizsgálatok összesített értékelésekor 0,7 vs. 0,6 esemény/100 beteg-évnél adódott. A hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatok során a vizsgálok által

jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága 1,2 esemény/100 beteg-év volt a febuxosztát-csoportban, míg 0,6 volt az allopurinol-csoportban. Statisztikailag szignifikáns különbségeket nem mutattak ki, és a febuxosztáttal sem bizonyítottak ok-okozati összefüggést. Ezen betegek körében azonosított rizikófaktorok a kórelőzményben szereplő atheroscleroticus betegség és/vagy szívinfarktus és a pangásos szívelégtelenség voltak.

Hyperurikaemia megelőzése és kezelése TLS kockázata esetén

A kemoterápiában részesülő, hematológiai malignitásokban szenvedő betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn és febuxosztát kezelést kapnak, cardialis monitorozást kell végezni, ha ez klinikailag indokolt.

Gyógyszerallergia / túlérzékenység

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat, az életet veszélyeztető Stevens-Johnson szindrómát, toxicus epidermalis necrolysis is beleértve, és akut anaphylaxiás reakciókat/shock-ot észleltek. A legtöbb esetben ezek a reakciók a febuxosztát-kezelés első hónapjában léptek fel. Néhány, de nem mindegyik beteg, az allopurinollal kapcsolatos korábbi túlérzékenységről vagy vesekárosodásról számolt be. A súlyos túlérzékenységi reakciók, beleértve az eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS szindróma) néhány esetben lázzal, hematológiai, renalis vagy hepaticus érintettséggel jártak.

A betegeket tájékoztatni kell az allergia/túlérzékenységi reakciók okozta panaszokról és tünetekről, valamint gondosan követni kell a tüneteket (lásd 4.8 pont). A febuxosztát-kezelést abba kell hagyni, amennyiben súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciók lépnek fel, ideértve a Stevens- Johnson szindrómát is, mivel a kezelés korai megszakítása jobb prognózist jelent. Amennyiben a betegnél allergiás/túlérzékenységi reakciók lépnek fel, ideértve a Stevens-Johnson szindrómát is, valamint akut anaphylaxiás reakciók/shock lépnek fel, a febuxosztát szedését soha többé nem lehet újratekdeni ezeknél a betegeknél.

Heveny köszvényes rohamok (köszvény fellángolása)

A febuxosztát-kezelést csak a heveny köszvényes roham teljes megszűnése után szabad elkezdni. A köszvény heveny fellángolása következhet be a kezelés kezdetén a változó szérum húgysavszint miatt, ami a szövetekben lerakódott húgysav mobilizálását eredményezi (lásd 4.8 és 5.1 pont). A febuxosztát-kezelés kezdetekor legalább 6 hónapon keresztül ajánlatos a köszvény heveny fellángolásának megelőzése céljából NSAID-ot vagy kolchicint adni (lásd 4.2 pont).

Ha a febuxosztát-kezelés ideje alatt következik be a köszvény heveny fellángolása, a febuxosztát-kezelést nem szabad abbahagyni. A heveny fellángolást a febuxosztát-kezeléssel párhuzamosan az adott beteg számára megfelelő módon kell kezelni. A folyamatos febuxosztát-kezelés csökkenti a heveny fellángolások gyakoriságát és intenzitását.

Xantin-lerakódás

Más húgysavcsökkentő gyógyszerekhez hasonlóan, jelentősen fokozott húgysav képződés esetén (pl. rosszindulatú daganat és annak kezelése során, Lesch–Nyhan-szindrómában) a vizelet abszolút xantin koncentrációja némely ritka esetben oly mértékben emelkedhet, hogy emiatt lerakódás következhet be a húgyutakban. Ezt nem figyelték meg a febuxosztáttal tumor lysis szindrómában végzett fázis III pivotális vizsgálatban. Mivel a febuxosztáttal nincs tapasztalat, Lesch–Nyhan-szindrómában szenvedő betegeknél nem ajánlott az alkalmazása.

Merkaptopurin/azatioprin

A febuxosztát adása nem javasolt egyidejűleg merkaptopurinnal/azatioprinnal kezelt betegeknél, mivel a febuxosztát a xantin-oxidáz gátlása révén fokozhatja a merkaptopurin/azatioprin plazmakoncentrációját,

ami súlyos toxicitást okozhat. Nem végeztek interakciós vizsgálatokat embreken. Amennyiben a kombinált kezelést nem lehet elkerülni, a merkaptopurin/azatioprin adagjának csökkentése ajánlott. Patkányokon végzett preklinikai vizsgálatokból származó adatok modellezése és szimulációs elemzése alapján, ha a febuxosztáttal együtt adják, a merkaptopurin/azatioprin dózisát a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre kell csökkenteni a lehetséges hematológiai hatások elkerülése érdekében (lásd 4.5 és 5.3 pont).

A betegeket szorosan monitorozni kell, és a merkaptopurin/azatioprin dózisát később be kell állítani a terápiás válasz értékelése és az esetleges toxikus hatások megjelenése alapján.

Szervátültetésen átesett betegek

Mivel szervátültetésen átesett betegekkel nincs tapasztalat, ezért a febuxosztát alkalmazása az ilyen betegeknél nem javasolt (lásd még 5.1 pont).

Teofillin

Egészséges önkénteseknél a 80 mg-os febuxosztát és a 400 mg-os egyszeri teofillin adag együttadása nem vezetett farmakokinetikai kölcsönhatáshoz (lásd 4.5 pont). A febuxosztát 80 mg-os adagban az egyidejűleg teofillinnel kezelt betegeknek a teofillin plazmaszint emelkedésének veszélye nélkül adható.

Nem áll rendelkezésre adat 120 mg febuxosztát adagra vonatkozóan.

Májbetegségek

Az összevont, fázis III klinikai vizsgálatok során enyhe rendellenességeket figyeltek meg a májfunkciós tesztekben a febuxosztáttal kezelt betegeknél (5,0%). Májfunkciós próbák elvégzése javasolt a febuxosztát-kezelés megkezdése előtt, illetve ezt követően is időszakosan a klinikai mérlegelés alapján (lásd 5.1 pont).

Pajzsmirigy-betegségek

A hosszú távú, nyílt, kiterjesztett vizsgálatok során emelkedett TSH-szintet ($> 5,5 \mu\text{NE/ml}$) figyeltek meg olyan betegeknél, akik hosszú távú febuxosztát-kezelést kaptak (5,5%). Körültekintés szükséges, amikor olyan betegnél alkalmazzák a febuxosztátot, akinél a pajzsmirigyműködés megváltozott (lásd 5.1 pont).

Laktóz

A febuxosztát tablettá laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Merkaptopurin/azatioprin

A febuxosztát hatásmechanizmusa a XO gátlásán alapul, ezért az egyidejű alkalmazás nem javasolt. A febuxosztát által történő XO gátlás ezen gyógyszerek plazma-koncentrációjának megnövekedését eredményezheti, mely toxicitáshoz vezet. Gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokat XO által metabolizálódó gyógyszerekkel és febuxosztáttal (kivéve teofillint) nem végeztek embreken. A patkányokon végzett preklinikai vizsgálatból származó adatok modellezése és szimulációs elemzése azt mutatja, hogy febuxosztáttal történő egyidejű alkalmazás esetén a merkaptopurin/azatioprin dózisát a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre kell csökkenteni (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat más citotoxikus kemoterápia mellett alkalmazott febuxosztáttal nem végeztek.

Tumor lysis szindrómában végzett pivotális klinikai vizsgálatban napi 120 mg febuxosztátot adagoltak olyan betegeknek, akik többféle kemoterápiás kezelési rezsimet kaptak, belérv a monoklonális antitest kezelést is. Ebben a vizsgálatban azonban nem észleltek sem gyógyszer-gyógyszer, sem gyógyszer és betegség közötti kölcsönhatást. Ezért nem zárhatók ki a lehetséges interakciók bármely egyidejűleg alkalmazott citosztatikummal.

Roziglitazon/ CYP2C8 szubsztrátok

A febuxosztát *in vitro* a CYP2C8 enzim gyenge inhibitorának bizonyult. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban napi 120 mg febuxosztát egyúttadása egyszeri 4 mg-os orális roziglitazon adaggal nem gyakorolt hatást a roziglitazonnak és metabolitjának, az N-dezmetil-roziglitazonnak a farmakokinetikájára, ami arra utal, hogy a febuxosztát *in vivo* nem inhibitora a CYP2C8 enzimnek. Tehát a febuxosztát egyúttadása roziglitazonnal vagy más CYP2C8 szubsztráttal várhatóan nem teszi szükségessé egyik vegyület dózisének módosítását sem.

Teofillin

Egy egészséges önkéntesekben febuxosztáttal végzett interakciós vizsgálatban azt tanulmányozták, hogy az XO enzim gátlása miatt megemelkedhet-e a keringésben lévő teofillin-szintje, mint arról más XO gátlók esetében beszámoltak. Ezen vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy napi 80 mg febuxosztát és napi egyszeri 400 mg teofillin egyúttadásának nem volt hatása a teofillin farmakokinetikájára vagy biztonságosságára. Ezért nem szükséges különleges óvatosság a 80 mg febuxosztát és teofillin egyidejű adásakor. 120 mg febuxosztát adagra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Naproxen és más glükuronidizáció-gátlók

A febuxosztát metabolizmusa az uridin-difoszfát-glükuronoziltransferáz (UGT) enzimektől függ. A glükuronidizációt gátló gyógyszerek, mint pl. a NSAID-ok és a probenecid, elméletileg befolyásolhatják a febuxosztát eliminációját. Egészséges egyéneknél febuxosztát és naponta kétszer 250 mg naproxen egyidejű alkalmazása azzal járt, hogy emelkedett a febuxosztát expozíció (C_{max} 28%, AUC 41% és $t_{1/2}$ 26%). A klinikai vizsgálatok során a naproxen vagy más NSAID-ok/COX-2-gátlók alkalmazása nem állt összefüggésben a mellékhatások gyakoriságának klinikai szempontból jelentős mértékű növekedésével.

A febuxosztát egyidejűleg alkalmazható naproxennel és sem a febuxosztát, sem a naproxen adagját nem szükséges módosítani.

Glükuronidizáció-induktorok

Az UGT enzimek erős induktorai esetleg fokozhatják a febuxosztát metabolizmusát, és csökkenthetik a hatékonyságát. Emiatt a szérumból a húgysavszintjének ellenőrzése javasolt 1–2 héttel a glükuronidizációt erőteljesen indukáló gyógyszer bevezetése után. Ezzel szemben, az induktorral végzett kezelés elhagyása a febuxosztát plazmaszint emelkedéséhez vezethet.

Kolhicin/indometacin/hidroklorotiazid/warfarin

A febuxosztát együtt adható kolhicinnel vagy indometacinnal, az adag módosítása sem a febuxosztát, sem az egyidejűleg adott másik hatóanyag esetén sem szükséges.

Nem szükséges módosítani a febuxosztát adagját, ha hidroklorotiaziddal adják együtt.

Nem szükséges módosítani a warfarin adagját, ha febuxosztáttal adják együtt. A febuxosztát (napi egyszer 80 mg vagy 120 mg) és a warfarin együttes alkalmazása egészséges alanyokban nem volt

hatással a warfarin farmakokinetikájára. Az INR értéket és a VII. faktor aktivitását sem befolyásolta a febuxosztáttal való együttadás.

Dezipramin/CYP2D6 szubsztrátok

A febuxosztát *in vitro* a CYP2D6 gyenge inhibitorának bizonyult. Egy egészséges alanyokon elvégzett vizsgálat során a naponta 1×120 mg dózisban adott febuxosztát hatására átlagosan 22%-kal nőtt a CYP2D6 szubsztrát dezipramin AUC-értéke, ami azt jelzi, hogy a febuxosztát *in vivo* gyenge gátló hatást fejt ki a CYP2D6 enzimre. Ily módon, a febuxosztát és más CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása során várhatóan nem szükséges az utóbbiak adagjának módosítása.

Savkötők

Az egyidejűleg bevett, magnézium-hidroxidot és alumínium-hidroxidot tartalmazó savkötők bizonyítottan (kb. 1 órával) késleltetik a febuxosztát felszívódását és 32%-kal csökkentik a C_{max} -t, az AUC értéke azonban nem változik jelentős mértékben. Ezért a febuxosztát alkalmazható savkötők mellett.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A rendelkezésre álló, nagyon korlátozott számú adat nem utal a febuxosztát terhességre vagy a magzatra/újszülöttre gyakorolt káros hatására. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést vagy a szülést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Febuxosztát a terhesség ideje alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a febuxosztát kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek során kimutatták, hogy a hatóanyag kiválasztódik az anyatejbe, és a szoptatott utódok fejlődését hátrányosan befolyásolja. A szoptatott csecsemőt fenyegető kockázat nem zárható ki. A febuxosztát nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

Termékenység

A reprodukciós állatkísérletek 48 mg/kg/nap adagig nem mutattak a termékenységre gyakorolt, dózisfüggő nemkívánatos eseményeket (lásd 5.3 pont). A febuxosztát humán termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A febuxosztát alkalmazásával kapcsolatban aluszékonyságot, szédülést, paraesthesiát és homályos látást jelentettek. A betegeknek körültekintően kell eljárniuk mielőtt járművet vezetnének, gépeket kezelnének vagy balesetveszélyes tevékenységekben vennének részt, hogy biztosan meggyőződjenek arról, hogy a febuxosztát nem rontja a teljesítőképességüket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során köszvényes betegeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások (4072 beteget kezeltek legalább 10 mg és 300 mg közötti dózissal) a köszvényes rohamok, májműködési zavarok, hasmenés, hányinger, fejfájás, bőrkürités és oedema. Ezek a mellékhatások súlyosságukat tekintve többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak

voltak. Ritkán súlyos túlérzékenységi reakciók is előfordultak a febuxosztáttal szemben a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során, néhány ezek közül szisztémás tünetekkel is járt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban azok a gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), feltételezhetően a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások kerülnek felsorolásra.

A gyakorisági kategóriák a köszvényes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokon és a velük szerzett forgalomba hozatal utáni tapasztalatokon alapulnak.

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossággal szerepelnek.

1. táblázat: A köszvényes betegekkel végzett, összevont, fázis III, hosszú távú, kiterjesztett klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal után velük szerzett tapasztalatok.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Ritka</u> Pancytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Ritka</u> Gyógyszer túlérzékenység*
Endokrin betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> A vér emelkedett pajzsmirigyserkentő hormon szintje
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<u>Ritka</u> Homályos látás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Gyakori***</u> Köszvényes roham <u>Nem gyakori</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, csökkent étvágy, estsúlynövekedés <u>Ritka</u> Testsúlycsökkenés, fokozott étvágy, anorexia
Pszichiátriai kórképek	<u>Nem gyakori</u> Csökkent libido, álmatlanság <u>Ritka</u> Idegesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Fejfájás <u>Nem gyakori</u> Szédülés, paraesthesia, hemiparesis, aluszékonyosság, ízérzés megváltozása, hypaesthesia, hyposmia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<u>Ritka</u> Tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<u>Nem gyakori</u> Pitvarfibrilláció, szívdobogásérzés, EKG elváltozások, balszár-blokk (lásd Tumor lysis szindróma részt), sinus tachycardia (lásd Tumor lysis szindróma részt)
Érbetegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Magas vérnyomás, kipirulás, hőhullám, haemorrhagia (lásd Tumor lysis szindróma részt)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Nehézlégzés, bronchitis, felső légúti fertőzés, köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<p><u>Gyakori</u> Hasmenés**, hányinger</p> <p><u>Nem gyakori</u> Hasi fájdalom, a has felpuffadása, gastro-oesophageális refluxbetegség, hányás, szájszárazság, emésztési panaszok, székrekedés, gyakori székürítés, flatulencia, gastrointestinális diszkomfort</p> <p><u>Ritka</u> Pancreatitis, szájnyálkahártya fekély</p>
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	<p><u>Gyakori</u> Májműködési zavarok**</p> <p><u>Nem gyakori</u> Cholelithiasis</p> <p><u>Ritka</u> Hepatitis, sárgaság*, májkárosodás*</p>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<p><u>Gyakori</u> Bőrkiütés (ideértve a bőrkiütés különböző típusait, melyeket kisebb gyakorisággal jelentettek, lásd lent)</p> <p><u>Nem gyakori</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, a bőr elszíneződése, bőrelváltozás, petechiák, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, papularis kiütés</p> <p><u>Ritka</u> Toxicus epidermalis necrolysis*, Stevens-Johnson szindróma*, angiooedema*, eozinofíliával és szisztémás tünetekkel kísért gyógyszerreakció*, generalizált kiütés (súlyos)*, erythema, exfoliatív kiütés, follicularis kiütés, hólyagos kiütés, pustulosus kiütés, viszketéssel járó kiütés*, erythematosus kiütés, morbilliform kiütés, alopecia, fokozott verejtékezés</p>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<p><u>Nem gyakori</u> Ízületi fájdalom, arthritis, myalgia, mozgásszervi fájdalom, izomgyengeség, izomgörcs, izomfeszülés, bursitis</p> <p><u>Ritka</u> Rhabdomyolysis*, ízületi merevség, musculoskelatalis merevség</p>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<p><u>Nem gyakori</u> Veseelégtelenség, vesekövesség, haematuria, pollakisuria, proteinuria</p> <p><u>Ritka</u> Tubulointerstitialis nephritis*, sürgető vizelet inger</p>
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<p><u>Nem gyakori</u> Erectilis dysfunctio</p>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<p><u>Gyakori</u> Oedema</p> <p><u>Nem gyakori</u> Fáradtság, mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés</p> <p><u>Ritka</u> Szomjúság</p>
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<p><u>Nem gyakori</u> Vér emelkedett amiláz-szintje, thrombocyta szám csökkenés, fehérvérsejt szám csökkenés, lymphocyta szám csökkenés, a vér kreatin-szint emelkedése, a vér kreatininszint emelkedése,</p>

	<p>haemoglobin-szint csökkenése, a vér karbamid-szintjének emelkedése, hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterin-szint, csökkent hematokrit, emelkedett laktát dehidrogenáz (LDH) szint, a vér kálium szintjének emelkedése</p> <p><u>Ritka</u></p> <p>Emelkedett vércukorszint, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő (APTI), vörösvértest szám csökkenés, a vér emelkedett alkalikus foszfatáz szintje, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje*</p>
--	--

* A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során észlelt mellékhatások

** A kombinált fázis III vizsgálatokban a kezelés alatt fellépő nem infekciós eredetű hasmenés és a kóros májműködési vizsgálati eredmények gyakoribbak az egyidejűleg kolhicinnel is kezelt betegeknél.

*** Az egyedi, fázis III, randomizált, kontrollos vizsgálatokban észlelt köszvényes rohamok előfordulási gyakoriságát lásd az 5.1 pontban.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat (Stevens-Johnson szindrómát és toxicus epidermalis necrolysis is beleértve) és akut anaphylaxiás reakciókat/shock-ot észleltek. A Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermalis necrolysis jellemző tünetei a progresszív bőrkiütések, melyek hólyagképződéssel, nyálkahártya léziókkal és szemirritációval társulhatnak. A febuxosztáttal kapcsolatos túlérzékenységi reakciók a következő tünetekkel járhatnak: bőrreakciók, melyek beszűródött maculopapuláris kiütéssel, generalizált vagy exfoliatív kiütéssel, bőrléziókkal, faciális oedemával, lázzal, hematológiai rendellenességekkel (például thrombocytopeniával és eozinofiliával) és egyszeres vagy többszörös szervi érintettséggel (máj és vese, beleértve a tubulointerstitialis nephritist) jellemezhetők (lásd 4.4 pont).

Köszvényes rohamokat gyakran észleltek a kezelés megkezdése után és az első hónapban.

Ezután a köszvényes rohamok gyakorisága az eltelt idővel arányosan csökkent. A köszvényes roham profilaxisa ajánlott (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Tumor lysis szindróma

A biztonságossági profil összefoglalása

A FLORENCE (FLO-01) elnevezésű randomizált, kettős-vak, fázis III pivotális vizsgálatban, ahol a febuxosztát és az allopurinol kezelést hasonlították össze (346, kemoterápiában részesülő, hematológiai malignitásokban szenvedő betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata állt fenn), összesen 22 betegnél (6,4%) tapasztaltak mellékhatásokat, azaz 11 betegnél (6,4%) mindkét kezelési csoportban. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt.

Összességében a FLORENCE vizsgálat a febuxosztát köszvényben való alkalmazásához képest nem világított rá különös biztonságossági aggályra, kivéve az alábbi három (a fenti 1. táblázatban felsorolt) mellékhatást.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: balszár-blokk, sinus tachycardia

Érbetegségek és tünetek:

Nem gyakori: haemorrhagia

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén tüneti és szupportív ellátást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Köszvény elleni készítmények, húgysavképződést gátló készítmények, ATC kód: M04AA03

Hatásmechanizmus

A húgysav emberben a purin-anyagsere végterméke, keletkezésének lépései: hypoxantin → xantin → húgysav. Ezen átalakulás mindkét lépését a xantinoxidáz (XO) enzim katalizálja. A febuxosztát 2-aril-tiazol származék, mely terápiás hatását, vagyis a szérum húgysavszint csökkentését a XO szelektív gátlásával feje ki. A febuxosztát a XO erős hatású, nem purinszelektív gátlószere (NP-SIXO); *in vitro* gátló hatásának K_i értéke kevesebb, mint egy nanomol. A febuxosztát bizonyítottan erőteljesen gátolja a XO oxidált és redukált formáját is. Terápiás koncentrációban a febuxosztát nem gátol más, a purin- vagy pirimidin-anyagcserében közreműködő enzimeket, nevezetesen a guanin-dezaminázt, a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferázt, az orotát-foszforibozil-transzferázt, az orotidin-monofoszfát-dekarboxilázt vagy a purinnukleozid-foszforilázt.

Klinikai hatékonyság és biztonságosság

Köszvény

A febuxosztát hatékonyságát három fázis III pivotális vizsgálat (a következőkben ismertetett APEX- és FACT pivotális vizsgálat, valamint egy további, a CONFIRMS vizsgálat) bizonyította 4101 hyperurikaemiás és köszvényes betegen. Mindegyik fázis III pivotális vizsgálatban felülmúlta a febuxosztát az allopurinolt a szérum húgysavszint csökkentése és szintentartása tekintetében. Az elsődleges hatékonysági végpontot az APEX és a FACT vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya jelentette, akiknek az utolsó 3 havi szérum húgysavszintje $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) volt. A CONFIRMS elnevezésű fázis III kiegészítő vizsgálatban, melynek eredményei csak azt követően váltak hozzáférhetővé, hogy a febuxosztát forgalomba hozatali engedélyét első ízben kiadták, az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknek szérum húgysavszintje az utolsó vizsgálatkor $< 6,0$ mg/dl volt. Szervátültetésen átesett betegeket nem vontak be ezekbe a vizsgálatokba (lásd 4.2 pont).

APEX-vizsgálat: Az „Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat” (APEX) egy fázis III, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, 28-hetes vizsgálat volt. Ezerhetvenkét (1072) beteget randomizáltak: placebót ($n = 134$), napi egyszeri 80 mg febuxosztátot ($n = 267$), napi egyszeri 120 mg febuxosztátot ($n = 269$), napi egyszeri 240 mg febuxosztátot ($n = 134$) vagy allopurinolt (napi egyszeri 300 mg-ot) kaptak azok a betegek [$n = 258$], akiknél a kiindulási szérum kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl illetve napi egyszeri 100 mg-ot kaptak azok a betegek [$n = 10$], akiknél a kiindulási szérum kreatinin $> 1,5$ mg/dl és $\leq 2,0$ mg/dl) kaptak a betegek. A biztonságos adag kiértékelésére 240 mg febuxosztátot (vagyis a javasolt maximális adag kétszerese) alkalmaztak.

Az APEX-vizsgálat bebizonyította, hogy a napi egyszeri 80 mg febuxosztát és a napi egyszeri 120 mg febuxosztát statisztikailag szignifikánsan felülmúlja az allopurinol hagyományos, 300 mg-os ($n = 258$)/

100 mg-os (n = 10) adagjait a szérumban a húgysavszint 6,0 mg/dl (357 μmol) alá csökkentése terén (lásd 2. táblázat és 1. ábra).

FACT-vizsgálat: A „Febuxostat Allopurinol Controlled Trial” (FACT) egy fázis III, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, 52-hetes vizsgálat volt. hétszázhatvan (760) beteget randomizáltak: napi egyszeri 80 mg febuxosztát (n = 256), napi egyszeri 120 mg febuxosztát (n = 251) vagy napi egyszeri 300 mg allopurinol (n = 253) kezelésre.

A FACT-vizsgálat során a febuxosztát napi egyszeri 80 mg-os és napi egyszeri 120 mg-os kezelési módja is statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt a szokványos 300 mg-os dózisban adott allopurinolnál a szérumban a húgysavszint 6,0 mg/dl (357 μmol) alá csökkentésében és fenntartásában.

Az elsődleges hatékonysági végpont eredményeit a 2. táblázat összegezi:

2. táblázat:

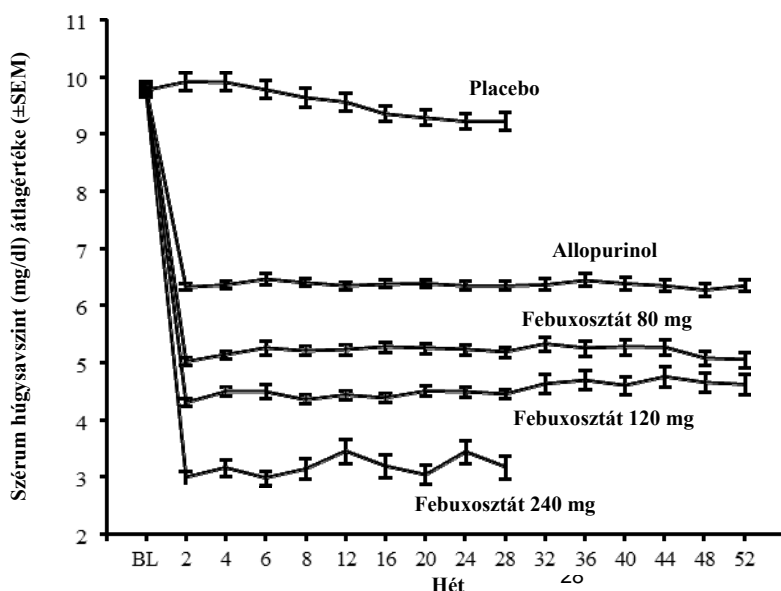
Azon betegek részaránya, akik szérumban a húgysavszintje < 6,0 mg/dl (357 μmol) az utolsó 3 hónap vizitei során

Vizsgálat	Febuxosztát 80 mg napi egyszer	Febuxosztát 120 mg napi egyszer	Allopurinol 300 / 100 mg napi egyszer ¹
APEX (28 hét)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
FACT (52 hét)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Összevont eredmények	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)

¹ A 100 mg napi egyszeri adaggal (n = 10: szérumban a kreatininszint > 1,5 – ≤ 2,0 mg/dl) vagy 300 mg napi egyszeri adaggal (n = 509) kezelt betegek eredményeit összevonták az elemzéshez.
* p < 0,001 vs. allopurinol, # p < 0,001 vs. 80 mg

A febuxosztát azonnal és tartósan csökkentette a szérumban a húgysavszintet. A szérumban a húgysavszintje 6,0 mg/dl (357 μmol/l) alá csökkent a második heti vizitre, és a kezelés ideje alatt mindvégig ezen a szinten maradt. Az átlagos szérumban a húgysavszinteket az idő függvényében, a két fázis III pivotális vizsgálat összes terápiás csoportjaira vonatkozóan az 1. ábra szemlélteti.

1. ábra: Átlagos szérumban a húgysavszintek összesített eredményei a fázis III pivotális vizsgálatokban



BL = alapszint, SEM = az átlag standard hibája

Megjegyzés: 509 beteg napi egyszer 300 mg allopurinolt kapott; 10 beteg, akik szérumban a kreatininszintje $> 1,5$ és $\leq 2,0$ mg/dl napi egyszer 100 mg allopurinolt kapott (az APEX-vizsgálat 268 betege közül 10).
A biztonságos adag kiértékelésére 240 mg febuxosztátot alkalmaztak, ami a javasolt maximális adag kétszerese.

CONFIRMS-vizsgálat: A CONFIRMS-vizsgálat egy fázis III, randomizált, kontrollált, 26-hetes vizsgálat volt, amelynek során köszvényes és hyperuricaemiás betegeknél 40 mg illetve 80 mg febuxosztát biztonságosságát és hatásosságát értékelték 300 mg, illetve 200 mg allopurinollal összehasonlítva. Kettőezerkettőszázhatvankilenc (2269) beteget randomizáltak az alábbi csoportokba: naponta egyszer 40 mg febuxosztát ($n = 757$), naponta egyszer 80 mg febuxosztát ($n = 756$), illetve naponta egyszer 300 mg vagy 200 mg allopurinol ($n = 756$). A betegek legalább 65%-a szenvedett enyhe – közepesen súlyos vesekárosodásban (szérumban a kreatininszint 30–89 ml/min). A 26-hetes kezelési periódus alatt kötelező volt a köszvény heveny fellángolásának profilaxisa.

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a szérumban a húgysavszintje $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) volt az utolsó vizsgálatkor, 45% volt a 40 mg febuxosztát, 67% volt a 80 mg febuxosztát és 42% volt az allopurinol (300/200 mg) csoportban.

Elsődleges végpont a károsodott veseműködésű betegek alcsoportjában

Az APEX-vizsgálat a hatékonyságot 40 károsodott veseműködésű betegen (azaz a kiindulási szérumban a kreatininszint $> 1,5$ és $\leq 2,0$ mg/dl) értékelt. A károsodott veseműködésű betegeknél, akiket allopurinolra randomizáltak, az adagot napi egyszer 100 mg-ra korlátozták. A febuxosztát az elsődleges hatékonysági végpontot a betegek 44%-ánál (napi egyszeri 80 mg), 45%-ánál (napi egyszeri 120 mg) és 60%-ánál (napi egyszeri 240 mg) érte el, míg ugyanez 0% volt a napi egyszer 100 mg allopurinol- és a placebo-csoportokban.

Nem voltak klinikai szempontból számottevő különbségek a szérumban a húgysavszint százalékos csökkenésének mértékében az egészséges alanyok vesefunkciójától függően (58% az ép veseműködésű vs. 55% a nagymértékben károsodott veseműködésű csoportban).

A CONFIRMS-vizsgálatban a köszvényes és hyperuricaemiás betegeken egy prospektív analízist terveztek, amely kimutatta, hogy a febuxosztát a 300 mg illetve 200 mg allopurinolhoz viszonyítva lényegesen hatékonyabban csökkentette 6,0 mg/dl-es érték alá a szérumban a húgysavszintet azoknál a köszvényes betegeknél, akik enyhe – közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedtek (a vizsgált betegek 65%-a).

Elsődleges végpont a ≥ 10 mg/dl szérumban a húgysavszintű betegek alcsoportjában

A betegek kb. 40%-ánál (APEX és FACT összevontan) a kiindulási szérumban a húgysavszintje ≥ 10 mg/dl volt. Ebben az alcsoportban a febuxosztát elérte az elsődleges hatásossági végpontot (a szérumban a húgysavszint $< 6,0$ mg/dl az utolsó 3 vizit alkalmával) a betegek 41%-ánál (napi egyszeri 80 mg), 48%-ánál (napi egyszeri 120 mg) és 66%-ánál (napi egyszeri 240 mg), míg ugyanez 9% volt a napi egyszeri 300 mg-os /100 mg-os allopurinol csoportban és 0% a placebo csoportban.

A CONFIRMS-vizsgálatban, az elsődleges hatásossági végpontot elérő betegek aránya (szérumban a húgysavszint $< 6,0$ mg/dl az utolsó vizit során) azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási szérumban a húgysavszint ≥ 10 mg/dl volt, 27% (66/249) volt a napi 40 mg febuxosztáttal kezelt, 49% (125/254) volt a napi 80 mg febuxosztáttal kezelt és 31% (72/230) volt a 300 mg illetve 200 mg allopurinollal kezelt csoportokban.

Klinikai végeredmények: a köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló betegek részaránya

APEX-vizsgálat: A 8-hetes profilaxis periódus alatt a résztvevők nagyobb aránya szorult kezelésre a köszvény fellángolása miatt a 120 mg-os febuxosztát kezelési csoportban (36%), mint a 80 mg-os febuxosztát (28%), a 300 mg-os allopurinol (23%), valamint a placebo-csoportban (20%). A köszvény fellángolása növekedett a profilaxis periódus után és idővel fokozatosan csökkent. A 8. hét és a 28. hét között a vizsgálati alanyok 46–55%-a kapott a köszvény fellángolása miatt kezelést. A vizsgálat utolsó 4 hetében (24–28 hét között) a köszvény heveny fellángolása a vizsgálati alanyok 15%-ánál (febuxosztát 80, 120 mg), 14%-ánál (allopurinol 300 mg) és 20%-ánál (placebo) volt megfigyelhető.

FACT-vizsgálat: A 8-hetes profilaxis periódus alatt a résztvevők nagyobb aránya szorult kezelésre a köszvény fellángolása miatt a 120 mg-os febuxosztát kezelési csoportban (36%), mint a 80 mg-os febuxosztát (22%) és a 300 mg-os allopurinol (21%) kezelési csoportokban. A 8-hetes profilaxis periódus után a köszvény fellángolása növekedett, majd idővel fokozatosan csökkent. A 8. hét és az 52. hét között a vizsgálati alanyok 64–70%-a kapott a köszvény fellángolása miatt kezelést. A vizsgálat utolsó 4 hetében (49–52. hét) a köszvény heveny fellángolása a vizsgálati alanyok 6–8%-ánál volt megfigyelhető (febuxosztát 80, 120 mg), illetve 11%-ánál (allopurinol 300 mg) volt megfigyelhető.

A köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló résztvevők aránya (APEX- és FACT-vizsgálat) számszerűen alacsonyabb volt azokban a csoportokban, amelyekben a vizsgálat kezdete után átlagosan < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl vagy < 4,0 mg/dl szérumszintet sikerült elérni, szemben azzal a csoporttal, amelyiknek átlagos szérumszintje $\geq 6,0$ mg/dl volt a kezelés utolsó 32 hetében (a 20–24. héttől a 48–52. hétig tartó intervallum).

A CONFIRMS-vizsgálat során a köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló betegek részaránya (a kezelés első napjától a 6. hónap végéig) 31% volt a napi 80 mg febuxosztáttal kezelt és 25% volt az allopurinollal kezelt csoportokban. Nem mutatkozott különbség a 40 mg illetve a 80 mg febuxosztáttal kezelt csoportok között a köszvény heveny fellángolása miatt kezelésre szoruló betegek arányában.

Hosszú távú, nyílt, kiterjesztéses klinikai vizsgálatok

EXCEL-vizsgálat (C02-021): Az EXCEL-vizsgálat egy 3 éven át tartó, fázis III, nyílt, multicentrikus, randomizált, allopurinol kontrolllos biztonságossági kiterjesztéses vizsgálat volt, azok számára, akik befejezték a pivotális fázis III (APEX vagy FACT) vizsgálatot. Összesen 1086 beteget vontak be a vizsgálatba az alábbi csoportokba: naponta egyszer 80 mg febuxosztát (n = 649), naponta egyszer 120 mg febuxosztát (n = 292), illetve naponta egyszer 300 mg vagy 100 mg allopurinol (n = 145). A betegek közel 69%-ánál nem volt szükség a kezelés módosítására a fenntartó kezelés beállításához. Azokat a betegeket, akiknél a szérumszint három egymást követő értéke > 6,0 mg/dl volt, kizárták a vizsgálatból.

A szérumszint értékeket sikerült mindvégig megfelelő szinten tartani (azaz a kezdeti 80 mg febuxosztáttal kezelték 91%-ánál és a 120 mg-mal kezelték 93%-ánál mértek a 36. hónapban < 6 mg/dl szérumszintet).

A 3 év alatt összegyűjtött adatok azt bizonyítják, hogy csökkent a köszvény heveny fellángolásával járó epizódok előfordulási gyakorisága, és a betegek kevesebb mint 4%-a szorult kezelésre heveny fellángolás miatt (azaz több mint 96%-uk nem szorult kezelésre heveny fellángolás miatt) a 16–24. és a 30–36. hónapban.

A fenntartó kezelésként napi egyszeri 40 mg febuxosztáttal kezelték 46%-ánál, a napi egyszeri 120 mg-mal kezelték 38%-ánál a kezelés kezdetén tapintható, primer tophusok teljesen megszűntek az utolsó vizsgálat idejére.

A FOCUS (TMX-01-005 jelzésű) vizsgálat egy 5 éven át tartó, fázis II, nyílt, multicentrikus, biztonságossági kiterjesztéses vizsgálat volt, azok számára, akik befejezték a TMX-00-004 jelzésű, 4-hetes, kettős-vak febuxosztát vizsgálatot. A vizsgálatba 116, olyan beteget vontak be, akik kezdetben napi egyszeri 80 mg febuxosztát-kezelést kaptak. A betegek 62%-ánál nem volt szükség a dózis

módosítására a < 6 mg/dl szérumszén-dioxid szint fenntartásához, és a betegek 38%-ánál volt szükség az adag módosítására a fenntartó kezelés beállításához.

Az utolsó vizsgálatkor < 6,0 mg/dl (357 µmol/l) szérumszén-dioxid szinttel rendelkező betegek aránya valamennyi febuxosztáttal kezelt csoportban meghaladta a 80%-ot (81–100%).

A fázis III klinikai vizsgálatok során enyhe rendellenességeket figyeltek meg a májfunkciós tesztekben a febuxosztáttal kezelt betegeken (5,0%). Ez a gyakoriság hasonló volt az allopurinol kezelés során bejelentetthez (4,2%) (lásd 4.4 pont). Magasabb TSH-szinteket (> 5,5 µNE/ml) figyeltek meg hosszú távon febuxosztáttal kezelt betegeknél (5,5%) és allopurinollal kezelt betegeken is (5,8%) a hosszú távú, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok során (lásd 4.4 pont).

Tumor lysis szindróma

A FLORENCE (FLO-01) vizsgálatban a febuxosztát tumor lysis szindróma megelőzésében és kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát értékelték. A febuxosztát nagyobb mértékű és gyorsabb szén-dioxid szintcsökkentő aktivitást mutatott, mint az allopurinol.

A FLORENCE (FLO-01) randomizált (1:1), kettős-vak, fázis III, pivotális vizsgálat volt, amelyben a napi egyszeri febuxosztát 120 mg kezelést hasonlították össze napi 200–600 mg allopurinol kezeléssel (allopurinol átlagos napi adag [\pm szórás]: 349,7 \pm 112,90 mg) a szérumszén-dioxid szintcsökkentés tekintetében. A vizsgálatba bevonandó betegek azok voltak, akiknek allopurinol-kezelés javasoltak, vagy akik nem értek hozzá a raszburikáz kezeléshez. Az elsődleges végpontok a szérumszén-dioxid szint görbe alatti területének (AUC sUA₁₋₈) és a szérumszén-dioxid szint (sC) a kiindulási szinttől a 8. napig mért változásai voltak.

A vizsgálatba összesen 346, kemoterápiában részesülő, olyan hematológiai malignitásokban szenvedő beteget vontak be, akiknél a tumor lysis szindróma közepes vagy magas kockázata állt fenn. Az átlagos AUC sUA₁₋₈ (mg \times h/dl) szignifikánsan alacsonyabb volt febuxosztát esetében (514,0 \pm 225,71 vs 708,0 \pm 234,42; a legkisebb négyzetek átlagának különbsége: -196,794 [95%-os konfidencia intervallum: -238,600; -154,988]; p < 0,0001). Ezenfelül az átlagos szérumszén-dioxid szint szignifikánsan alacsonyabb volt febuxosztát esetében az első 24 órát követően és valamennyi későbbi időpontban. Nem volt szignifikáns különbség az átlagos a szérumszén-dioxid szint változások (%) tekintetében a febuxosztáttal és az allopurinollal kezelt csoportok között (-0,83 \pm 26,98 vs -4,92 \pm 16,70; a legkisebb négyzetek átlagának különbsége: 4,0970 [95%-os konfidencia intervallum: -0,6467; 8,8406]; p = 0,0903). A másodlagos végpontokat vizsgálva nem volt szignifikáns különbség a laboratóriumi tünetekkel járó TLS (8,1% a febuxosztát és 9,2% az allopurinol karon, illetve a relatív kockázat: 0,875 [95%: 0,4408; 1,7369]; p = 0,8488), és a klinikai tünetekkel járó TLS (1,7% a febuxosztát és 1,2% az allopurinol karon, illetve a relatív kockázat: 0,994 [95%-os konfidencia intervallum: 0,9691; 1,0199]; p = 1,0000) előfordulási gyakoriságában. A kezeléssel összefüggő panaszok és tünetek, valamint gyógyszer mellékhatások előfordulási gyakorisága összességében 67,6% vs 64,7%, illetve 6,4% vs 6,4% volt a febuxosztáttal, illetve az allopurinollal kezelt csoportokban. A FLORENCE vizsgálat szerint a febuxosztát jobb szérumszén-dioxid szintcsökkenést biztosított, mint az allopurinol azoknál a betegeknél, akik eredetileg az utóbbi gyógyszert kapták volna. Jelenleg nem áll rendelkezésre összehasonlító adat a febuxosztát és a raszburikáz vonatkozásában. A febuxosztát hatásosságát és biztonságosságát még nem állapították meg akut súlyos TLS-ben szenvedő betegeknél, pl. azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak más szén-dioxid szintcsökkentő terápiákra.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges egyéneknél a febuxosztát maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) nagysága a dózissal arányosan nőtt 10 mg – 120 mg adagok egyszeri és ismételt adása után. A 120–300 mg dózistartományban a febuxosztát AUC-értékének növekedése meghaladja a dózisz-növekedéssel arányos mértéket. Nincs észlelhető akkumuláció, ha a 10–240 mg-os adagokat 24 óránként adagolják. A febuxosztát látszólagos, átlagos terminális eliminációs felezési ideje (t_{1/2}) kb. 5–8 óra.

Populációs farmakokinetikai/farmakodinamikai vizsgálatokat 211 hyperurikaemiás és köszvényes, napi egyszeri 40–240 mg febuxosztát adagokkal kezelt betegen végeztek. Általában véve, a febuxosztát ezen elemzések alapján becsült farmakokinetikai paraméterei összhangban álltak az egészséges egyéneknek meghatározottakkal. Ez azt jelzi, hogy az egészséges alanyokon elvégzett farmakokinetikai/farmakodinamikai értékelés érvényes a köszvényes betegek populációjára.

Felszívódás

A febuxosztát rövid idő alatt (t_{max} 1,0–1,5 óra) és jól (legalább 84%-ban) felszívódik. A napi 80 mg, ill. napi 120 mg adagok egyszeri vagy többszöri adása után a C_{max} kb. 2,8–3,2 $\mu\text{g/ml}$, ill. 5,0–5,3 $\mu\text{g/ml}$. Az abszolút biohasznosulást a febuxosztát tablettá formájára vonatkozóan nem vizsgálták.

A napi 80 mg adagot ismételten, a napi 120 mg adagot egyszeri alkalommal szájon át, zsírdús étkezés során bevéve a C_{max} sorrendben 49%-kal, ill. 38%-kal, az AUC sorrendben 18%-kal, ill. 16%-kal csökkent. Mindazonáltal, nem észleltek klinikai szempontból számottevő változást a szérum húgysavkoncentráció százalékos csökkenésében, amikor ezt vizsgálták (80 mg-os adag ismételt alkalmazása). Vagyis a febuxosztát bevételekor nem szükséges tekintettel lenni az étkezésekre.

Eloszlás

Egyensúlyi viszonyok között a febuxosztát látszólagos eloszlási térfogata (V_{ss}/F) 29–75 liter 10–300 mg-os adagok *per os* alkalmazása után. A febuxosztát plazmafehérje-kötődése (elsősorban albuminhoz) kb. 99,2%-os, és mértéke a 80–120 mg dózistartományban állandó. Az aktív metabolitok plazmafehérje kötődése 82–91%.

Biotranszformáció

A febuxosztát több úton metabolizálódik, az uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz (UDPGT) enzimrendszerben konjugációval, ill. a citokróm P450 (CYP) enzimrendszerben oxidációval. Négy farmakológiai aktivitást hordozó hidroximetabolitot azonosítottak, ezek közül három fordul elő az emberi vérplazmában. Emberi máj mikroszomákon végzett *in vitro* vizsgálatok szerint az oxidációs metabolitok döntően a CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 és CYP2C9 izoenzimek közreműködésével jöttek létre, míg a febuxosztát glükuronid képződéséért elsősorban az UGT 1A1, 1A8 és 1A9 felelős.

Elimináció

A febuxosztát mind hepaticus, mind renális anyagcsereúton eliminálódik. ^{14}C -izotóppal jelzett febuxosztát szájon át adott 80 mg-os adagjának kb. 49%-át a vizeletből nyerték vissza változatlan formában (3%), a hatóanyag acil-glükuronid származékaként (30%), ismert oxidációs metabolitjai és konjugátumaik (13%), valamint további, ismeretlen metabolitok (3%) alakjában. A vizelettel ürülő mennyiségen felül az adag kb. 45%-át nyerték vissza a székletből változatlan febuxosztát (12%), a hatóanyag acil-glükuronidja (1%), ismert oxidációs metabolitjai és konjugátumaik (25%), valamint további, ismeretlen metabolitok (7%) formájában.

Vesekárosodás

A febuxosztát 80 mg-os adagját ismételten enyhe, közepsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedőknek adva a febuxosztát C_{max} -értéke nem változott az ép veseműködésű alanyokon mérthez képest. A febuxosztát átlagos össz AUC-értéke kb. 1,8-szorosára nőtt, az ép veseműködésű csoportban mért 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ -ről a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön mért 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ -re. Az aktív metabolitok C_{max} - és AUC-értékei 2–4-szeresig emelkedtek, kölcsönösen. Mindazonáltal, enyhe vagy közepes vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

A febuxosztát 80 mg-os adagját, enyhén (Child-Pugh A stádiumú) vagy közepesen (Child-Pugh B stádiumú) károsodott májműködésű betegeknek ismételten adva a febuxosztát és metabolitjainak C_{max} -és AUC-értékei nem változtak jelentősen az ép májműködésű alanyokon mértekhez képest. Súlyos (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

Életkor

Nem észlelték a febuxosztát és metabolitjai AUC-értékeinek számottevő változásait a febuxosztát ismételten, szájon át adott adagjaival kezelt időseknél, fiatal egészséges alanyokhoz viszonyítva.

Nem

A febuxosztátot ismételten szájon át adva a C_{max} -értéke 24%-kal, az AUC-értéke 12%-kal nagyobb volt nőknél, mint férfiakban. Mindazonáltal, a testsúlyra korrigált C_{max} - és AUC-értékek mindkét nemből hasonlóak voltak. A beteg neme alapján szükségtelen módosítani a gyógyszeradagot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai vizsgálatok során általában csak a maximális humán expozíciót meghaladó expozíció esetén figyeltek meg hatásokat.

A patkányokon végzett vizsgálatokból származó adatok farmakokinetikai modellezése és szimulálása azt mutatja, hogy ha a febuxosztáttal együttadják, a merkaptopurin/azatioprin klinikai dózísát a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre kell csökkenteni a lehetséges hematológiai hatások elkerülése érdekében (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Rákkeltő hatás, mutagenézis, fertilitási zavarok

Hím patkányokban statisztikailag szignifikáns mértékben nőtt a húgyhólyag daganatok (átmenetesejtes papilloma és carcinoma) gyakorisága, amit kizárólag xantin-kövességgel együtt észlelték a nagy dózissal – azaz a humán adag körülbelül 11-szeresével – kezelt csoportban. Egyetlen más daganattípus gyakorisága sem nőtt jelentősen a hím, ill. a nőstény egerekben és patkányokban. Ezek a megfigyelések a purin-anyagcsere és a vizelet-összetétel vizsgált állatfajra jellemző sajátosságainak tekinthetők, ezért nincs jelentőségük a klinikai alkalmazás szempontjából.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatssorozatok nem mutatták ki, hogy a febuxosztát bármilyen, biológiai szempontból fontos genotoxikus hatást fejtene ki.

A szájon át legfeljebb 48 mg/kg/nap adagban szedett febuxosztát nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok reprodukív képességét.

Nem észlelték, hogy a febuxosztát károsítaná a fertilitást, teratogén hatású lenne vagy magzatkárosodást okozna. Patkányban nagy adagok – a humán expozíció kb. 4,3-szerese – toxikusnak bizonyultak az anyaállatokra, ehhez az elválasztási index csökkenése és az utódok csökkent fejlődése társult. A vemhes patkányokon, ill. nyulakon, a humán expozíció kb. 4,3-szeresének, ill. kb. 13-szorosának megfelelő dózissal elvégzett teratológiai vizsgálatok nem mutattak ki semmiféle teratogén hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz

Mikrokristályos cellulóz
Magnézium-sztearát
Hidroxipropil-cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Víztartalmú kolloid szilícium-dioxid
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Talkum

Filmbevonat

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Etilcellulóz
Sárga vas-oxid (E172)
Triacetin
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14, 28, 84 tablettás buboréksomagolás, 28, 84 tablettás naptáras buboréksomagolás, valamint 28 × 1 tablettás, adagonként perforált buboréksomagolás ((PVC/OPA/Alu)/Alu (beágyazott nedvességmegkötő anyagot tartalmaz)).

14, 28, 42 tablettás buboréksomagolás, 28 tablettás naptáras buboréksomagolás, valamint 28 × 1 tablettás, adagonként perforált buboréksomagolás, 84 tablettás (2 x 42) gyűjtőcsomagolás (PVC/OPA/Alu)/Alu.

28 vagy 84 tablettát tartalmazó HDPE tartály polipropilén (PP) csavaros zárókupakkal, nedvességmegkötővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Magyarország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON (BUBORÉKCSOMAGOLÁS ÉS TARTÁLYOK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 80 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

[Buborékcsoomagolás]

14 filmtabletta

28 filmtabletta

42 filmtabletta

84 filmtabletta

28 × 1 filmtabletta

28 filmtabletta (naptáras)

84 filmtabletta (naptáras)

[Tartályok]

28 filmtabletta

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Febuxostat Mylan 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON -GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 80 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomag: 84 (2x42) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1194/022

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Febuxostat Mylan 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ KARTON- GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Febuxostat Mylan 80 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

42 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:
Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1194/022

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Febuxostat Mylan 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 80 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 80 mg filmtabletta
febuxosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan S.A. S.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[Kizárólag naptári buboréksomagoláshoz]:

H
K
SZE
CS
P
SZO
V

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON (BUBORÉKCSOMAGOLÁS ÉS TARTÁLYOK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 120 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

120 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

[Buborékcsoomagolás]

14 filmtabletta

28 filmtabletta

42 filmtabletta

84 filmtabletta

28 × 1 filmtabletta

28 filmtabletta (naptáras)

84 filmtabletta (naptáras)

[Tartályok]

28 filmtabletta

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Febuxostat Mylan 120 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON - GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 120 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomag: 84 (2 x 42) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1194/028

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Febuxostat Mylan 120 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ KARTON - GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Febuxostat Mylan 120 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

42 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:
Tartályok esetében: Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1194/028

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Febuxostat Mylan 120 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 120 mg filmtabletta
febuxosztát

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

120 mg febuxosztát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.
További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Felbontás után 180 napon belül fel kell használni

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Mylan 120 mg filmtabletta
febuxosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan S.A.S.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[Kizárólag naptári buboréksomagoláshoz]:

H
K
SZE
CS
P
SZO
V

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Febuxostat Mylan 80 mg filmtabletta Febuxostat Mylan 120 mg filmtabletta febuxosztát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Febuxostat Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Febuxostat Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Febuxostat Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Febuxostat Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Febuxostat Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Febuxostat Mylan tablettát febuxosztát hatóanyagot tartalmaz, és köszvény kezelésére szolgál. Ebben a betegségben túlzott mennyiségben található a szervezetben egy húgysav (urát) nevű vegyület. Egyesekben a húgysav olyan mértékben szaporodhat fel a vérben, hogy képtelen oldatban maradni. Ha ez bekövetkezik, urátkristályok képződnek az ízületekben és azok körül, illetve a vesékben. A kristályok valamely ízületben hirtelen fellépő heves fájdalmat, bőrpírt, melegséget és duzzanatot okozhatnak (úgynevezett köszvényes roham). Kezelés híján nagyobb lerakódások, úgynevezett köszvényes csomók, képződhetnek az ízületekben vagy azok körül. Ezek a csomók károsíthatják az ízületet és a csontot.

A Febuxostat Mylan a húgysavszint csökkentésével fejt ki hatását. A húgysavszintet napi egy Febuxostat Mylan tablettát bevitelével alacsony értéken tartva megállítható a kristályok felhalmozódása, és idővel enyhíthetők a panaszok. A húgysavszintet elegendően hosszú időn keresztül alacsony szinten tartva a köszvényes csomók is megkisebbitethetők.

A Febuxostat Mylan 120 mg tablettát a vér magas húgysavszintjének kezelésére és megelőzésére is használják, amely akkor jelentkezhet, amikor Ön kemoterápiás kezelést kap rosszindulatú vérképzőrendszeri daganatok kezelésére.

Kemoterápia hatására a rákos sejtek elpusztulnak, és ennek következtében megemelkedik a húgysavszint a vérben, kivéve, ha a húgysav képződését megelőzik.

A Febuxostat Mylan felnőttek kezelésére való.

2. Tudnivalók a Febuxostat Mylan szedése előtt

Ne szedje a Febuxostat Mylant

- ha allergiás a febuxosztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Febuxostat Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha Önnek már volt vagy jelenleg is van szívelégtelensége vagy egyéb szívpanasza.
- Ha vesebetegsége van, vagy korábban volt és/vagy súlyos allergiás reakciót okozott Önnél az allopurinol (köszvény kezelésére szolgáló gyógyszer).
- Ha májbetegsége van vagy korábban volt, illetve ha eltérések voltak a májfunkciós vizsgálati eredményeiben.
- Ha már kezelik magas húgysavszint miatt, amit Lesch-Nyhan-tünetegyüttes (ritka, örökletes állapot, melyben a vér húgysav szintje túl magas) okoz.
- Ha pajzsmirigybetege van.

Ha allergiás reakciót tapasztal a Febuxostat Mylan szedése során hagyja abba a gyógyszer szedését (lásd még 4. pont). Az allergiás reakciók tünetei lehetnek:

- kiütés, mely súlyos formában is jelentkezhethet (például hólyagképződés, csomók, viszkető vagy hámló kiütések), viszketés
- a végtagok vagy az arc megdagadása
- légzési nehézségek
- láz, megnagyobbodott nyirokcsomókkal

akár szív- és keringéskéleállással járó súlyos, életet veszélyeztető allergiás reakció is előfordulhat.

- Kezelőorvosa dönt arról, hogy a Febuxostat Mylan-kezelést véglegesen meg kell-e szakítania.

Potenciálisan életet veszélyeztető bőrkiütések (Stevens-Johnson szindróma) előfordulását is leírták a Febuxostat Mylan-kezeléssel kapcsolatban. Ez kezdetben a törzsön vöröses, céltáblaszerű vagy kerek foltok megjelenésével jár, melyek közepén gyakran hólyagképződés is megfigyelhető. Párhuzamosan fekélyek is megjelenhetnek a szájbán, a torokban az orrban, a nemi szerveken, illetve kötőhártyagyulladás (vörös, duzzadt szemekkel) is kísérheti. A kiütés tovább súlyosbodhat kiterjedt hólyagképződéssel és a bőr hámlásával járó állapottá.

Amennyiben Önnél Stevens-Johnson szindróma alakult ki a Febuxostat Mylan-kezelés során, akkor soha többé nem szedheti ezt a gyógyszert. Amennyiben Önnél kiütés jelentkezik, vagy a fent felsorolt bőrreakciókat tapasztalja, kérjen azonnal orvosi segítséget, és mondja el, hogy ezt a gyógyszert szedi.

Ha éppen köszvényes rohamra zajlik (hirtelen kezdődő, heves ízületi fájdalom, az ízület nyomásérzékennyé válik, kivörösödik, meleg és duzzadt). Várja meg, amíg a köszvényes roham megszűnik, és csak ezután kezdje el a Febuxostat Mylan-kezelést.

Egyesekben a köszvényes rohamok fellángolhatnak bizonyos, a húgysavszintet szabályozó gyógyszerek szedésének elkezdésekor. Bár ez nem mindenkinél következik be, Önnél is kialakulhat heveny fellángolás a Febuxostat Mylan szedése ellenére, legfőképpen a kezelés első néhány hetében, hónapjában. Fontos, hogy tovább szedje a Febuxostat Mylant még a köszvény heveny fellángolása során is, mert a Febuxostat Mylan továbbra is hat, és csökkenti a húgysavszintet. Idővel ritkulnak, ill. kevésbé lesznek fájdalmasak a köszvényes rohamok, ha tovább szedi a Febuxostat Mylan tablettát.

Kezelőorvosa gyakran más gyógyszereket is rendel, amennyiben szükséges, hogy ezáltal segítse elő a heveny fellángolások tüneteinek (pl. ízületi fájdalom és duzzanat) megelőzését vagy enyhítését.

Azoknál a betegeknél, akinek nagyon magas a húgysavszintje (pl. akik daganatellenes kemoterápiában részesülnek), a húgysavszintcsökkentő gyógyszerek alkalmazása a xantin felhalmozódásához vezethet a húgyutakban, lehetséges kőképződéssel, bár ez még nem fordult elő olyan betegeknél, akiket tumor lízis szindróma miatt kezeltek febuxosztáttal.

Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el azért, hogy ellenőrizze, rendben van-e az Ön májműködése.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 éves életkor alatti gyermekeknek, mivel a kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Febuxostat Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos tájékoztatnia kezelőorvosát vagy a gyógyszerészt arról, ha a következő anyagok bármelyikét tartalmazó gyógyszereket szed, ezek ugyanis kölcsönhatásba léphetnek a Febuxostat Mylannal, így kezelőorvosa megfontolhatja a megfelelő intézkedéseket:

- merkaptopurin (rákbetegség kezelésére használatos),
- azatioprin (immunválasz elnyomására használatos),
- teofilin (asztma kezelésére használatos),

Terhesség és szoptatás

Nem ismert, hogy a febuxosztát károsítja-e a magzatot. A Febuxostat Mylan nem alkalmazható a terhesség ideje alatt. Nem ismert, hogy a febuxosztát bejut-e az anyatejbe. Ne szedjen Febuxostat Mylan tablettát, ha Ön csecsemőt szoptat vagy ezt tervezi.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tudnia kell, hogy szédülés, álmoság, homályos látás, zsibbadás és bizsergő érzés jelentkezhet a kezelés során és nem szabad vezetnie vagy gépeket kezelnie, ha ez Önnel is előfordul.

A Febuxostat Mylan laktózt tartalmaz

A Febuxostat Mylan tableta laktózt (egyfajta cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Febuxostat Mylant?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A szokásos adag naponta egy tableta. A naptári buboréksomagolás hátoldalára rányomtatták a hét napjait, hogy ezáltal könnyebben ellenőrizhesse, hogy minden nap bevette-e az adagját.
- A tablettát szájon át kell bevenni; és étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

Köszvény

A Febuxostat Mylan 80 mg-os és 120 mg-os tableta formájában áll rendelkezésre. Kezelőorvosa az Ön számára leginkább megfelelő hatáserősséget rendel.

Folytassa a Febuxostat Mylan mindennapi szedését akkor is, ha nem jelentkezik a köszvény heveny fellángolása, vagy köszvényes roham.

Daganatellenes kemoterápiában részesülő betegek magas húgysavszintjének megelőzése és kezelése

A Febuxostat Mylan 120 mg-os tableta formájában áll rendelkezésre.

Kezdje el a Febuxostat Mylan szedését két nappal a kemoterápia megkezdése előtt, és folytassa kezelőorvosa utasítása szerint. A kezelés általában rövid időtartamú.

Ha az előírtnál több Febuxostat Mylant vett be

Véletlen túladagolás esetén kérje kezelőorvosa tanácsát vagy forduljon a legközelebbi kórház baleseti/sürgősségi osztályához.

Ha elfelejtette bevenni a Febuxostat Mylant

Ha kimaradt a Febuxostat Mylan egy adagja, vegye be, amint eszébe jut, kivéve ha már csaknem elérkezett a következő adag bevételének ideje. Ebben az esetben hagyja ki az elfelejtett adagot és vegye be a következőt, a szokványos időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Febuxostat Mylan szedését

Még ha jobban is érzi magát, ne hagyja abba a Febuxostat Mylan szedését, kivéve, ha ezt kezelőorvosa tanácsolta Önnek. Ha abbahagyja a Febuxostat Mylan szedését, húgysavszintje ismét emelkedhet és panaszai súlyosbodhatnak amiatt, hogy újabb húgysavkristályok képződnek ízületeiben és azok körül, illetve a veséiben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését és forduljon orvoshoz vagy menjen el a legközelebbi sürgősségi osztályra, ha az alábbi ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatásokat tapasztalja, mivel ezeket súlyos allergiás reakció követheti:

- anafilaxiás reakció, gyógyszerertúlérzékenység (lásd a 2. pontot „Figyelmeztetések és óvintézkedések”)
- potenciálisan életveszélyes bőrkiütések megjelenése, melyet a bőrön hólyagképződés és hámlás jellemez, mely érintheti a testüregek belső felszínét is (például a szájüreg és a nemi szervek), fájdalmas fekélyek megjelenésével járhat a szájüregben és a nemi szerveken, lázzal, torokfájással és fáradékonysággal is társulhat (Stevens-Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis) vagy megnagyobbodott nyirokcsomók, májnagyobbodás, májgyulladás (májelégtelenségig súlyosbodhat), a fehérvérsejtszám emelkedése a vérben (eozinofíliaval és szisztémás tünetekkel kísért gyógyszerreakció-DRESS szindróma) (lásd 2. pont)
- generalizált bőrkiütések.

A fentiekben nem említett egyéb mellékhatások alább láthatók.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- májfunkciós próbák kóros eredménye
- hasmenés
- fejfájás
- bőrkiütés (beleértve a különböző típusú bőrkiütéseket, lásd a „nem gyakori” és a „ritka” mellékhatásokat is)
- hányinger
- a köszvény tüneteinek fokozódása
- helyi duzzanatok kialakulása a szövetek közötti folyadékgyülem következtében (ödéma)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csökkent étvágy, vércukorszint változása (cukorbetegség) – aminek túlzott szomjúság lehet a jele, emelkedett vérsír-szint, testsúlynövekedés
- a nemi készlet elvesztése
- alvászavar, álmoság
- szédülés, zibbadás, bizsergő érzés, csökkent vagy megváltozott érzékelés (hipesztézia, hemiparézis vagy paresztézia), megváltozott ízérzés, csökkent szaglóképesség (hyposmia)
- kóros EKG görbe, szabálytalan vagy szapora szívverés, szívdobogásérzés (palpitáció)
- hőhullámok vagy kipirulás (pl. az arc vagy a nyak kivörösödése), magas vérnyomás, vérzés (hemorrágia, csak azoknál a betegeknél, akik vérképzőszervi betegségekre kemoterápiát kapnak)
- köhögés, légszomj, mellkasi szorító érzés, mellkasi fájdalom, orrjárat és/vagy torok gyulladása (felső légúti fertőzések), hörghurut
- szájszárazság, hasi fájdalom/panaszok, bélgázok, gyomorégés/emésztési zavar, székrekedés, gyakoribb székürítés, hányás, gyomorpanaszok
- viszketés, csalánkiütés, a bőr gyulladása, a bőr elszíneződése, apró vörös vagy rózsaszín pontok megjelenése a bőrön; lapos vörös foltok megjelenése a bőrön; lapos, vörös, összefolyó kidudorodásokkal fedett területek megjelenése, bőrkiütés, vörös foltok és területek megjelenése a bőrön, más jellegű bőrbetegségek
- izomgörcs, izomgyengeség, izom-/ízületi fájdalom/sajgás, ízületi tömlő gyulladása vagy ízületi gyulladás (az ízületi gyulladást általában fájdalom, duzzanat és/vagy merevség kíséri), végtagfájdalom, hátfájás, izomgörcsök
- vér a vizeletben, kórosan gyakori vizelés, kóros vizeletvizsgálati lelet (magas a vizelet fehérjetartalma), a veseműködés károsodása
- fáradtság, körülírt duzzanat a szövetekben felhalmozódó folyadék (vizenyő) következtében, mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés
- kövek az epehólyagban vagy az epevezetékben (epekövesség)
- a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjének megemelkedése a vérben
- a klinikai kémiai mutatók vagy a vérésejtek, illetve vérlemezkek számának változásai (a vér laboratóriumi vizsgálatának kóros eredményei)
- vesekőképződés
- merevedési zavar

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- izomkárosodás, egy olyan állapot, mely ritkán súlyos is lehet. Izomproblémákkal járhat, és különösen akkor, ha egyidejűleg nem érzi jól magát vagy magas láza van, akkor kóros izomleépülés állhat a háttérben. Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, amennyiben izomfájdalmat, érzékenységet vagy gyengeséget érez
- a bőr mélyebb rétegeinek súlyos duzzanata, különösen az ajkak, a szemek, a nemiszervek, a kezek, lábak vagy a nyelv környékén, amely hirtelen kialakuló nehézlégzéssel társulhat
- magas láz, melyet kanyarószerű bőrkiütés, megnagyobbodott nyirokcsomók, májnagyobbodás, májgyulladás (májelégtelenségig súlyosbodhat), a fehérvérsejtek számának emelkedése a vérben (az eozinofil sejtek számának növekedésével vagy anélkül) kísérhet
- bőrvörösség (eritéma), különböző bőrkiütések (például viszkető, fehér pöttyökkel járó, hólyagos, gennyet tartalmazó hólyagos, hámlással járó, kanyaróhoz hasonló), kiterjedt bőrpír, elhalások és hólyagos elváltozások a felhám és a nyálkahártyákon, mely hámlást és vérmérgezést is eredményezhet (Stevens-Johnson szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)
- idegesség
- szomjúságérzés
- fülcengés
- homályos látás, a látásban bekövetkező változás
- hajhullás
- szájnyálkahártya fekély
- hasnyálmirigy gyulladása: gyakori tünetei a hasi fájdalom, hányinger és hányás
- fokozott izzadás
- testsúlycsökkenés, megnövekedett étvágy, kóros étvágytalanság (anorexia)
- izommerevség, ízületi merevség

- kórosan alacsony vérszám (fehérvérszám, vörösvértestszám vagy vérlemezkeszám)
- sürgető vizelési inger
- változás vagy csökkenés a vizelet mennyiségében a vese gyulladása következtében (tubulointersticiális nefritisz)
- májgyulladás (hepatítisz)
- a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság)
- májkárosodás
- a vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje (izomkárosodás jele)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Febuxostat Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartályok esetében a felbontás után 180 napon belül fel kell használni

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Febuxostat Mylan?

A készítmény hatóanyaga: febuxosztát.

80 mg vagy 120 mg febuxosztát tablettánként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: laktóz (lásd a 2. pontot: „A Febuxostat Mylan laktózt tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, víztartalmú kolloid szilícium-dioxid, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon és talkum.

Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), etilcellulóz, sárga vas-oxid (E172), triacetin és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Febuxostat Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Febuxostat Mylan filmtabletta sárga színű, kapszula alakú, mindkét oldalán domború tablettá. A 80 mg-os tablettá egyik oldalán „M”, a másik oldalán „FX3” jelzés látható. A 120 mg-os tablettá egyik oldalán „FX4” jelzés látható.

A Febuxostat Mylan 80 mg és 120 mg filmtabletta 14, 28, 42, 84 tablettás buborékcsoomagolásban, 28, 84 tablettás naptáras buborékcsoomagolásban, 28 × 1 tablettás, adagonként perforált buborékcsoomagolásban, valamint 84 (2 x 42 db-os filmtabletta) filmtablettás gyűjtőcsoomagolásban kerül forgalomba.

A Febuxostat Mylan 80 mg és 120 mg filmtabletta 28 és 84 tablettát tartalmazó műanyag tartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
Magyarország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel:+40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.