

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Krka 80 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg febuxosztátot tartalmaz filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok)

- 73 mg laktóz (monohidrát formájában)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Csaknem rózsaszínű, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán törővonallal. A tabletták méretei: körülbelül 16 mm × 8 mm. A törővonal csak a szétválasztás elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

A Febuxostat Krka felnőttek kezelésére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

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

A Febuxostat Krka elég gyorsan hat ahhoz, hogy lehetővé tegye a szérumszén-dioxid szint 2 hét elteltével történő ismételt meghatározását. A kezelés célja a szérumszén-dioxid szint 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).

#### *Idősek*

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 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 Febuxostat Krka biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Febuxostat Krka-t 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

A gyógyszerkészítmény kifejlesztése és a gyógyszer engedélyezését követő egyik vizsgálat (CARES) során az előzetesen fennálló jelentős cardiovascularis betegségben (pl. myocardialis infarctus, stroke vagy instabil angina) szenvedő betegek körében febuxosztát-kezelés mellett magasabb volt a fatális kimenetelű cardiovascularis események száma, mint az allopurinol esetében.

A gyógyszer engedélyezését követő további vizsgálatok egyike (FAST) során azonban a febuxosztát nem volt inferior az allopurinolhoz képest sem a fatális kimenetelű, sem a nem fatális kimenetelű cardiovascularis események incidenciáját tekintve.

E betegcsoport kezelése során óvatosan kell eljárni, és a betegeket rendszeresen monitorozni kell.

A febuxosztát cardiovascularis biztonságosságával kapcsolatos további részleteket lásd a 4.8 és 5.1 pontban.

#### Gyógyszerallergia / túlérzékenység

A forgalomba hozatal után ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat, az életet veszélyeztető Stevens–Johnson-szindrómát, toxicus epidermalis necrolysis is beleértve, és akut anaphylaxiás reakciókat/sokkot 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 eozinofíliával 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 azonnal 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/sokk 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 szérumhúgysavszint 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 kolhicint 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

Azoknál a betegeknél, akiknél jelentősen fokozott a húgysavképződés (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. Amennyiben a kombinált kezelést nem lehet elkerülni, a merkaptopurin/azatioprin adagjának a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre csökkentése ajánlott a lehetséges hematológiai hatások elkerülése érdekében (lásd 4.5 és 5.3 pont).

A beteget szorosan 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 betegeknél 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, III. fázisú 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).

#### Pajzsmirigybetegségek

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).

#### Segédanyagok

A Febuxostat Krka laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag

„nátriummentes”.

## 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 mielotoxicitáshoz vezet (lásd 4.4 pont). A 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).

A javasolt dózismódosítás megfelelőségét, amely a patkányokon végzett preklinikai adatok modellezési és szimulációs elemzésén alapult, egy egészséges önkénteseken végzett klinikai gyógyszer-kölsönhatási vizsgálat eredményei igazolták, melynek során az alanyok 100 mg azatioprint kaptak önmagában illetve csökkentett dózisu azatioprint (25 mg) febuxosztáttal (40 mg vagy 120 mg) együtt.

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat más citotoxikus kemoterápia mellett alkalmazott febuxosztáttal nem végeztek. Nincs adat más citotoxikus 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 együttdása 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 együttdása roziglitazonnal vagy más CYP2C8-szubsztráttal várhatóan nem teszi szükségessé egyik vegyület dózisának módosítását sem.

### Teofillin

Egy egészséges önkénteseken 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 együttdásának nem volt hatása a teofillin farmakokinetikájára vagy biztonságosságára. Ezért nem szükséges különleges óvatosság a 80 mg febuxosztát és teofillin egyidejű adásakor. 120 mg-os febuxosztát-adagra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

### Naproxen és más glükuronidáció-gátlók

A febuxosztát metabolizmusa az uridin-difoszfát-glükuronoziltranszferáz (UGT) enzimektől függ. A glükuronidációt gátló gyógyszerek, mint pl. a NSAID-ok és a probenecid, elméletileg befolyásolhatják a febuxosztát eliminációját. Egészséges egyénekben 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.

### Glükuronidáció-induktorok

Az UGT enzimek erős induktorai esetleg fokozhatják a febuxosztát metabolizmusát, és csökkenthetik a hatásosságát. Emiatt a szérum húgysavszintjének ellenőrzése javasolt 1 - 2 héttel a glükuronidációt 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  $C_{max}$ -ot, 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. A 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, dóziszfüggő nemkívánatos eseményeket (lásd 5.3 pont). A Febuxostat Krka 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 Febuxostat Krka nem rontja a teljesítőképességüket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban (4072 beteget kezeltek legalább 10 mg és 300 mg közötti dózissal), a forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatokban (FAST vizsgálat: 3001 beteget kezeltek legalább 80 mg és 120 mg közötti dózissal), és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján leggyakrabban jelentett mellékhatások:) a köszvényes rohamok, májműködési zavarok, hasmenés, hányinger, fejfájás, szédülés, nehézlégzés, bőrkiütés, pruritus, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, oedema és fáradtság. Ezek a mellékhatások súlyosságukat tekintve többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A forgalomba hozatalt követően a febuxosztáttal szemben ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat tapasztaltak, amelyek közül néhány szisztémás tünetekkel járt, és ritkán hirtelen szívhalál esetei is előfordultak.

### 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 III. fázisú, hosszú távú, kiterjesztett vizsgálatok, a forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során észlelt mellékhatások*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Ritka Pancytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis*, anaemia#
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka Anaphylaxiás reakció*, gyógyszer-túlérzékenység*
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori A vér emelkedett pajzsmirigyserkentőhormon-szintje, hypothyreosis#
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<u>Nem gyakori</u> Homályos látás <u>Ritka</u> Retinalis artéria elzáródása#
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, depressziós hangulat#, alvászavar#
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Fejfájás, szédülés <u>Nem gyakori</u> Paraesthesia, hemiparesis, letargia#, aluszékonyság, ízérzés megváltozása, hypaesthesia, hyposmia <u>Ritka</u> Ageusia#, égő érzés#

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<u>Nem gyakori</u> Tinnitus <u>Ritka</u> Vertigo <sup>#</sup>
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<u>Nem gyakori</u> Pitvarfibrilláció, szívdobogásérzés, EKG elváltozások, arrhythmia <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Hirtelen szívhalál*
Érbetegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Magas vérnyomás, kipirulás, hóhullám <u>Ritka</u> A keringés összeomlása <sup>#</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Nehézlégzés <u>Nem gyakori</u> Bronchitis, felső légúti fertőzés, alsó légúti fertőzés <sup>#</sup> , köhögés, orrfolyás <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Tüdőgyulladás <sup>#</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Hasmenés**, hányinger <u>Nem gyakori</u> Hasi fájdalom, gyomortáji fájdalom <sup>#</sup> , a has felpuffadása, gastro-oesophageális refluxbetegség, hányás, szájszárazság, emésztési panaszok, székrekedés, gyakori székletürítés, flatulencia, gastrointestinális diszkomfort, szájnyalvártárfekély, ajakduzzanat <sup>#</sup> , pancreatitis <u>Ritka</u> Gastrointestinalis perforáció <sup>#</sup> , stomatitis <sup>#</sup>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<u>Gyakori</u> Májműködési zavarok** <u>Nem gyakori</u> Cholelithiasis <u>Ritka</u> Hepatitis, sárgaság*, májkárosodás*, cholecystitis <sup>#</sup>
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), pruritus <u>Nem gyakori</u> Dermatitis, urticaria, a bőr elszíneződése, bőrelváltozás, petechiák, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, papularis kiütés, fokozott verejtékezés, alopecia, ekcéma <sup>#</sup> , erythema, éjszakai verejtékezés <sup>#</sup> , psoriasis <sup>#</sup> , viszketéssel járó kiütés <u>Ritka</u> Toxicus epidermalis necrolysis*, Stevens–Johnson-szindróma*, angiooedema*, eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció*, generalizált kiütés (súlyos)*, exfoliatív kiütés, follicularis kiütés, hólyagos kiütés, pustulosus kiütés*, erythematosus kiütés, morbilliform kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Gyakori</u> Arthralgia, myalgia, végtagfájdalom <sup>#</sup> <u>Nem gyakori</u>



	Arthritis, mozgásszervi fájdalom, izomgyengeség, izomgörcs, izomfeszülés, bursitis, ízületi duzzanat <sup>#</sup> , hátfájás <sup>#</sup> , muskuloskeletalis merevség <sup>#</sup> , ízületi merevség <u>Ritka</u> Rhabdomyolysis*, rotatórköpeny-szindróma <sup>#</sup> , polymyalgia rheumatica <sup>#</sup>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Veseelégtelenség, vesekövesség, haematuria, pollakisuria, proteinuria, sürgető vizelet inger, húgyúti fertőzés <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Tubulointerstitialis nephritis*
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, fáradtság <u>Nem gyakori</u> Mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés, fájdalom <sup>#</sup> , rossz közérzet <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Szomjúság, forróságérzet <sup>#</sup>
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<u>Nem gyakori</u> Vér emelkedett amilázszintje, thrombocytaszám-csökkenés, fehérvérsejtszám-csökkenés, lymphocytaszám-csökkenés, a vérkreatininszint emelkedése, a vérkreatininszint emelkedése, haemoglobinszint csökkenése, a vér karbamidszintjének emelkedése, hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterinszint, csökkent hematokrit, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH) -szint, a vér káliumszintjének emelkedése, INR emelkedése <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Emelkedett vércukorszint, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin-idő (APTI), vörösvértestszám csökkenés, a vér emelkedett alkalikus-foszfataz szintje, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	<u>Nem gyakori</u> Contusio <sup>#</sup>

\* A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

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

\*\*\* Az egyedi, III. fázisú, randomizált, kontrollós vizsgálatokban észlelt kószvényes rohamok előfordulási gyakoriságát lásd az 5.1 pontban.

<sup>#</sup> A forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatokban jelentett mellékhatások

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

A forgalomba hozatal után ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat (Stevens–Johnson-szindrómát és toxicus epidermalis necrolysis is beleértve) és akut anaphylaxiás reakciókat/sokkot 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, facialis oedemával, lázzal, hematológiai rendellenességekkel (például

thrombocytopeniával és eozinofiliával) és egyszeres vagy többszörös szervi érintettséggel (máj és vese, beleértve a tubulointerstitialis nephritist) jellemezhetőek (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 Túlادagolás**

Túlادagolás 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 szérumhúgysavszint csökkentését a XO szelektív gátlásával feje ki. A febuxosztát a XO erős hatású, nem purinszelektív gátlószere (NP-SIXO); *in vitro* gátló hatásának  $K_i$  (gátlási konstans) 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 hatásosság és biztonságosság

A febuxosztát hatásosságát három III. fázisú pivotális vizsgálat (a következőkben ismertetett APEX és FACT pivotális vizsgálat, valamint egy további, a CONFIRMS vizsgálat) bizonyította 4101 hyperurikaemiás és köszvényes betegen. Mindegyik III. fázisú pivotális vizsgálatban felülmúlta a febuxosztát az allopurinolt a szérumhúgysavszint csökkentése és szintentartása tekintetében. Az elsődleges hatásossági végpontot az APEX és a FACT vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya jelentette, akiknek az utolsó 3 havi szérumhúgysavszintje < 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l) volt. A CONFIRMS elnevezésű III. fázisú 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 szérumhúgysavszintje 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 III. fázisú, 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 szérumkreatinin  $\leq$  1,5 mg/dl illetve

napi egyszeri 100 mg-ot kaptak azok a betegek [n = 10], akiknél a kiindulási szérumban kreatinin > 1,5 mg/dl és ≤ 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 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 III. fázisú, 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 húgysavszint 6,0 mg/dl (357 μmol) alá csökkentésében és fenntartásában.

Az elsődleges hatásossági végpont eredményeit a 2. táblázat összegezi:

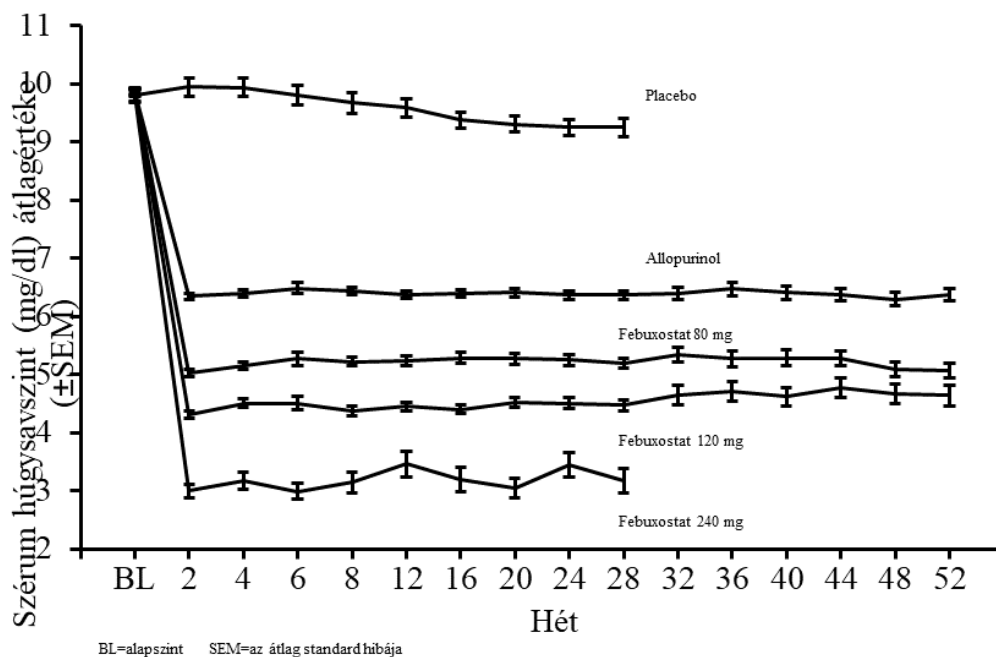
## 2. táblázat:

**Azon betegek részaránya, akik szérumban 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 <sup>1</sup>
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)
<sup>1</sup> A 100 mg napi egyszeri adaggal (n = 10: szérumban 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 húgysavszintet. A szérumban 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 húgysavszinteket az idő függvényében, a két III. fázisú pivotális vizsgálat összes terápiás csoportjaira vonatkozóan az 1. ábra szemlélteti.

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



BL=alapszint SEM=az átlag standard hibája

**Megjegyzés:** 509 beteg napi egyszer 300 mg allopurinolt kapott; 10 beteg, akik szérumkreatininszintje > 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 III. fázisú, randomizált, kontrollós, 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 (szérum kreatininszint 30 - 89 ml/perc). A 26 hetes kezelési periódus alatt kötelező volt a köszvény heveny fellángolásának profilaxisa.

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a szérumhúgysavszintje < 6,0 mg/dl (357 μmol/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 szérum kreatininszint > 1,5 és ≤ 2,0 mg/dl) értékelte. A károsodott veseműködésű betegeknél, akiket allopurinolra randomizáltak, az adagot napi egyszer 100 mg-ra korlátozták. A febuxosztát az elsődleges hatásossági 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 szérumhúgysavszint 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 szérumhúgysavszintet azoknál a köszvényes betegeknél, akik enyhe – közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedtek (a vizsgálat

betegek 65%-a).

*Elsődleges végpont a  $\geq 10$  mg/dl szérumbizsavszintű betegek alcsoportjában*

A betegek kb. 40%-ánál (APEX és FACT összevontan) a kiindulási szérumbizsavszintje  $\geq 10$  mg/dl volt. Ebben az alcsoportban a febuxosztát elérte az elsődleges hatásossági végpontot (szérumbizsavszint  $< 6,0$  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 (szérumbizsavszint  $< 6,0$  mg/dl az utolsó vizit során) azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási szérumbizsavszint  $\geq 10$  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 profilaxisperiódus 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 profilaxisperiódus 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 profilaxisperiódus 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 profilaxisperiódus 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 szérumbizsavszintet sikerült elérni, szemben azzal a csoporttal, amelyiknek átlagos szérumbizsavszintje  $\geq 6$  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, III. fázisú, nyílt, multicentrikus, randomizált, allopurinol kontrollos biztonságossági kiterjesztéses vizsgálat volt, azok számára, akik befejezték a pivotális III. fázisú (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 szérumbizsavszint három, egymást követő értéke  $> 6$  mg/dl volt, kizárták a vizsgálatból.

A szérumbizsavértékeket 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 szérumbizsavszinteket).

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, II. fázisú, 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 szérumsavszint fenntartásához, és a betegek 38%-ánál volt szükség az adag módosítására a fenntartó kezelés beállításához.

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

A III. fázisú 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).

#### *Forgalomba hozatalt követő hosszú távú klinikai vizsgálatok*

A CARES vizsgálat multicentrikus, randomizált, kettős vak, noninferioritási klinikai vizsgálat volt, amely a cardiovascularis (CV) kimeneteleket hasonlította össze olyan, febuxosztáttal, illetve allopurinollal kezelt, köszvényben szenvedő betegek esetében, akiknek kórtörténetében súlyos CV-betegség, így myocardialis infarctus (MI), instabil angina kórházi kezelése, coronaria- vagy cerebralis revaszkularizációs eljárás, kórházi kezelést igénylő tranzienis ischémia roham (TIA), perifériás érbetegség, illetve bizonyítottan mikrovaszkuláris vagy makrovaszkuláris betegséggel járó diabetes szerepelt. A szérumsavszint 6 mg/dl-es érték alá csökkentése céljából a febuxosztát dózisát (függetlenül a vesefunkciótól) 40 mg-tól 80 mg-ig titrálták, az allopurinol dózisát pedig normál veseműködésű és enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél 100 mg-os lépésekben 300 mg-tól 600 mg-ig, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 200 mg-tól 400 mg-ig titrálták. A CARES vizsgálat elsődleges végpontja a MACE (major adverse cardiac events – jelentős kedvezőtlen kardiális események) első előfordulási ideje volt, ami a nem fatális kimenetelű MI, a nem fatális kimenetelű stroke, a CV halálozás és a sürgős coronaria revaszkularizációt igénylő instabil angina kombinációja volt.

Az elsődleges és másodlagos végpontok analízisét intention-to-treat (ITT) elemzés alapján végezték, minden olyan vizsgálati személy bevonásával, akiket randomizáltak, és akik legalább egy adag gyógyszert kaptak a kettős vak vizsgálati elrendezésben.

Összességében a betegek 56,6%-a idő előtt abbahagyta a klinikai vizsgálati kezelést, és a betegek 45%-a nem jelent meg valamennyi viziten.

Összesen 6190 beteget követtek, átlagosan 32 hónapon keresztül, és a kezelés medián időtartama 728 nap volt a febuxosztát csoportban (n=3098) és 719 nap az allopurinol csoportban (n=3092).

Az elsődleges MACE-végpont hasonló gyakorisággal fordult elő a febuxosztáttal és az allopurinollal kezelt csoportokban (a betegek 10,8%-ánál, illetve 10,4%-ánál, hazard ratio [HR] 1,03; a kétoldali, ismétlődő konfidencia intervallum [CI] 0,89-1,21).

A MACE egyes összetevőinek elemzése során a febuxosztát kezelésnél a CV halálozás aránya magasabbnak bizonyult, mint az allopurinolnál (a betegek 4,3%-ánál, illetve 3,2%-ánál, HR: 1,34, 95%-os CI: 1,03-1,73). A febuxosztát- és az allopurinol-csoportokban hasonló volt az előfordulási gyakorisága a többi MACE-eseménynek, azaz a nem fatális kimenetelű MI-nak (a betegek 3,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál, HR: 0,93, 95%-os CI: 0,72-1,21), a nem fatális kimenetelű stroke-nak (a betegek

2,3%-ánál, illetve 2,3%-ánál, HR: 1,01, 95%-os CI: 0,73-1,41) és a sürgős revaszkularizációt igénylő instabil anginának (a betegek 1,6%-ánál, illetve 1,8%-ánál, HR: 0,86, 95%-os CI: 0,59-1,26).

Az össz-mortalitási arány is magasabb volt a febuxosztáttal, mint allopurinollal kezeltéknél (a betegek 7,8%-ánál, illetve 6,4%-ánál; HR: 1,22; 95%-os CI: 1,01-1,47), ami elsősorban a magasabb CV halálozásból adódott a febuxosztát csoportban (lásd 4.4 pont).

A szívelégtelenség miatti hospitalizáció, az ischémiával nem összefüggő, arrhythmia miatti kórházi felvételek, a vénás thromboemboliás események és a tranziens ischaemiás rohamok miatti kórházi kezelések előfordulási gyakorisága hasonló volt a febuxosztát és az allopurinol esetében.

A FAST vizsgálat egy prospektív, randomizált, nyílt elrendezésű, vak végpontú vizsgálat volt, amely a febuxosztát cardiovascularis biztonságosságát értékelte az allopurinollal összehasonlítva krónikus hyperuricaemiás betegeknél (olyan állapotokban, amikor a húgysavlerakódás már bekövetkezett) és cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél (tehát legalább 60 éves és legalább egy egyéb cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező betegek). A bevonásra alkalmas betegek allopurinol-kezelést kaptak a randomizáció előtt, és szükség szerint dózismódosítást végeztek a kezelőorvos klinikai megítélése, az EULAR ajánlások és a jóváhagyott adagolás alapján. Az allopurinol bevezető fázis végén a  $<0,36$  mmol/l ( $<6$  mg/dl) szérumhúgysav-szinttel rendelkező, illetve az allopurinol legnagyobb tolerált dóziséval vagy legnagyobb engedélyezett dóziséval kezelt betegeket 1:1 arányban randomizálták febuxosztát- vagy allopurinol-kezelésre. A FAST vizsgálat elsődleges végpontja az APTC események (az ún. Antiplatelet Trialists' Collaborative, vagyis a „Thrombocytáaggregációt gátló kezelést értékelő klinikai vizsgálatot végzők együttműködése” által meghatározott események) bármelyikének első előfordulásáig eltelt idő volt, ezek közé tartozott: i) MI/biomarker-pozitív, nem fatális kimenetelű akut coronaria szindróma (ACS) miatti kórházi felvétel; ii) nem fatális kimenetelű stroke; iii) cardiovascularis esemény miatti halál. Az elsődleges elemzést a tényleges kezelés időtartama (OT) megközelítés alapján végezték.

Összességében 6128 beteget randomizáltak, 3063-at febuxosztát-kezelésre és 3065-öt allopurinol-kezelésre. Az elsődleges OT elemzésben a febuxosztát non-inferior volt az allopurinolhoz viszonyítva az elsődleges végpont incidenciájának tekintetében, amely 172 febuxosztáttal kezelt betegnél (1,72/100 betegév), illetve 241 allopurinollal kezelt betegnél (2,05/100 betegév) következett be, és a korrigált relatív házárd (HR) 0,85 volt (95%-os CI: 0,70, 1,03),  $p<0,001$ . Azon betegek alcsoportjában, akiknek kórelőzményében MI, stroke vagy ACS szerepelt, az elsődleges végpont OT elemzése nem mutatott szignifikáns különbséget a kezelési csoportok között: a febuxosztát-csoportban 65 betegnél (9,5%), az allopurinol-csoportban 83 betegnél (11,8%) észleltek eseményt; a korrigált relatív házárd (HR) 1,02 volt (95%-os CI: 0,74–1,42);  $p=0,202$ .

A febuxosztát-kezelés nem járt együtt a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a bármely okból bekövetkező halálozás megnövekedésével, sem összességében, sem azon betegek alcsoportjában, akiknek kórelőzményében a kiindulást megelőző MI, stroke vagy ACS szerepelt. Összességében a febuxosztát-csoportban alacsonyabb volt a halálozások száma (62 cardiovascularis eredetű halálozás és 108 bármely okból bekövetkező halálozás), mint az allopurinol-csoportban (82 cardiovascularis eredetű halálozás és 174 bármely okból bekövetkező halálozás).

A febuxosztát-kezelés mellett nagyobb mértékben csökkent a húgysavszint, mint allopurinol-kezelés mellett.

## 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 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 szérumsavkoncentráció 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 nagymértékben 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 májmikroszomákon 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 anyagcsereutakon eliminálódik.  $^{14}\text{C}$ -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 ismételt enyhe, közepes 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 ismételt adva a febuxosztát és metabolitjainak  $C_{max}$ - és AUC-értékei nem változtak jelentősen az ép májműködésű alanyokon mértékhez 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 ismételt, szájon át adott adagjaival kezelt időseknél, fiatal egészséges alanyokhoz viszonyítva.

### Nem

A febuxosztátot ismételt szájon át adva a  $C_{max}$ -értéke 24%-kal, az AUC-értéke 12%-kal nagyobb volt nőkben, mint férfiakban. Mindazonáltal, a testsúlyra korrigált  $C_{max}$ - és AUC-értékek mindkét nemben 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 húgyhólyagdaganatok (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 vizsgálatosorozatok 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 magazatkárosodást okozna. Patkányban 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-monohidrát  
Mikrokristályos cellulóz  
Hidroxipropil-cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Víztartalmú koloid szilícium-dioxid  
Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)  
Makrogol 3350  
Titán-dioxid (E171)  
Talkum  
Vörös vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14, 28, 56 vagy 84 filmtabletta (PVC/PVDC/PVC//Al) buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

14 filmtabletta: EU/1/18/1347/001  
28 filmtabletta: EU/1/18/1347/002  
56 filmtabletta: EU/1/18/1347/003  
84 filmtabletta: EU/1/18/1347/004

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. március 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. december 07.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Krka 120 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg febuxosztátot tartalmaz tablettánként.

### Ismert hatású segédanyag(ok)

- 109 mg laktóz (monohidrát formájában)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Barnássárga, mindkét oldalán enyhén domború, kapszula alakú filmtabletta, mindkét oldalán törővonalal. A tabletták méretei: körülbelül 19 mm × 8 mm. A törővonal csak a szétválás elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

A Febuxostat Krka 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 Krka felnőttek kezelésére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

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

A Febuxostat Krka elég gyorsan hat ahhoz, hogy lehetővé tegye a szérumsavszint 2 hét elteltével történő ismételt meghatározását. A kezelés célja a szérumsavszint 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 Krka javasolt per os adagja naponta egyszer 120 mg, étkezéstől függetlenül.

A Febuxostat Krka 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.

### *Idősek*

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 febuxosztát 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 III. fázisú 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 Febuxostat Krka biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Febuxostat Krka-t 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*

A gyógyszerkészítmény kifejlesztése és a gyógyszer engedélyezését követő egyik vizsgálat (CARES) során az előzetesen fennálló jelentős cardiovascularis betegségben (pl. myocardialis infarctus, stroke vagy instabil angina) szenvedő betegek körében febuxosztát kezelés mellett magasabb volt a fatális kimenetelű cardiovascularis események száma, mint az allopurinol esetében.

A gyógyszer engedélyezését követő további vizsgálatok egyike (FAST) során azonban a febuxosztát nem volt inferior az allopurinolhoz képest sem a fatális kimenetelű, sem a nem fatális kimenetelű cardiovascularis események incidenciáját tekintve.

E betegcsoport kezelése során óvatosan kell eljárni, és a betegeket rendszeresen monitorozni kell.

A febuxosztát cardiovascularis biztonságosságával kapcsolatos további részleteket lásd a 4.8 és 5.1 pontban.

#### *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 után ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat, az életet veszélyeztető Stevens–Johnson-szindrómát, toxicus epidermalis necrolysist is beleértve, és akut anaphylaxiás

reakciókat/sokkot 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/sokk 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 szérumhúgysavszint 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 kolhicint 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

Azoknál a betegeknél, akiknél 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 III. fázisú 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/azatioprinnel kezelt betegeknél, mivel a febuxosztát a xantin-oxidáz gátlása révén fokozhatja a merkaptopurin/azatioprin plazmakoncentrációját, ami súlyos toxicitást okozhat. Amennyiben a kombinált kezelést nem lehet elkerülni, a merkaptopurin/azatioprin adagjának a korábban előírt adag 20% -ára vagy annál kevesebbre csökkentése ajánlott 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 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, III. fázisú 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).

#### Pajzsmirigybetegségek

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).

#### Segédanyagok

A Febuxostat Krka laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **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 mielotoxicitáshoz vezet (lásd 4.4 pont). A 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).

A javasolt dózismódosítás megfelelőségét, amely a patkányokon végzett preklinikai adatok modellezési és szimulációs elemzésén alapult, egy egészséges önkénteseken végzett klinikai gyógyszer-kölsönhatási vizsgálat eredményei igazolták, melynek során az alanyok 100 mg azatioprint kaptak önmagában illetve csökkentett dózisu azatioprint (25 mg) febuxosztáttal (40 mg vagy 120 mg) együtt.

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat más citotoxikus kemoterápia mellett alkalmazott febuxosztáttal nem végeztek. Tumor lysis szindrómában végzett pivotális klinikai vizsgálatban napi 120 mg febuxosztátot adagoltak olyan betegeknél, akik többféle kemoterápiás kezelési rend szerint kezeltek, beleértve a monoklonális antitest kezelést is. Ebben a vizsgálatban azonban nem észleltek sem gyógyszer-gyógyszer, sem gyógyszer és betegség közötti kölsönhatást. 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 egyttadása 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 egyttadása roziglitazonnal vagy más CYP2C8-szubsztráttal várhatóan nem teszi szükségessé egyik vegyület dózisának módosítását sem.

#### Teofillin

Egy egészséges önkénteseken 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 együttladásának 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 glükuronidáció-gátlók

A febuxosztát metabolizmusa az uridin-difoszfát-glukuronoziltransferáz (UGT) enzimektől függ. A glükuronidációt 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.

#### Glükuronidáció-induktorok

Az UGT enzimek erős induktorai esetleg fokozhatják a febuxosztát metabolizmusát, és csökkenthetik a hatásosságát. Emiatt a szérumban húgysavszintjének ellenőrzése javasolt 1 - 2 héttel a glükuronidációt 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 együttladás.

#### Dezipramin/CYP2D6-szubsztrátok

A febuxosztát *in vitro* a CYP2D6 gyenge inhibitorának bizonyult. Egy egészséges alanyokon elvégzett vizsgálat során a naponta  $1 \times 120$  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  $C_{max}$ -ot, 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. A 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 Febuxostat Krka 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 Febuxostat Krka nem rontja a teljesítőképességüket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban (4072 beteget kezeltek legalább 10 mg és 300 mg közötti dózissal) a forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatokban (FAST vizsgálat: 3001 beteget kezeltek legalább 80 mg és 120 mg közötti dózissal) és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján köszvényes betegeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások: a köszvényes rohamok, májműködési zavarok, hasmenés, hányinger, fejfájás, szédülés, nehézlégzés, bőrkiütés, pruritus, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, oedema és fáradtság. Ezek a mellékhatások súlyosságukat tekintve többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A forgalomba hozatalt követően a febuxosztáttal szemben ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat tapasztaltak, amelyek közül néhány szisztémás tünetekkel járt, és ritkán hirtelen szívhalál esetei is előfordultak.

##### 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 betegekkal 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 betegekkal végzett, összevont, III. fázisú, hosszú távú, kiterjesztett klinikai vizsgálatok, a forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során észlelt mellékhatások tapasztalatok.*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Ritka</u> Pancytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis*, anaemia <sup>#</sup>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Ritka</u> Anaphylaxiás reakció*, gyógyszer-túlérzékenység*



Endokrin betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> A vér emelkedett pajzsmirigyserkentőhormon-szintje, hypothyreosis <sup>#</sup>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<u>Nem gyakori</u> Homályos látás <u>Ritka</u> Retinalis artéria elzáródása <sup>#</sup>
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, depressziós hangulat <sup>#</sup> , alvászavar <sup>#</sup>
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Fejfájás, szédülés <u>Nem gyakori</u> Paraesthesia, hemiparesis, aluszékonyság, letargia <sup>#</sup> , ízérzés megváltozása, hypaesthesia, hyposmia <u>Ritka</u> Ageusia <sup>#</sup> , égő érzés <sup>#</sup>
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<u>Nem gyakori</u> Tinnitus <u>Ritka</u> Vertigo <sup>#</sup>
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), arrhythmia <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Hirtelen szívhalál*
Érbetegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Magas vérnyomás, kipirulás, hõhullám, haemorrhagia (lásd Tumor lysis szindróma részt) <u>Ritka</u> A keringés összeomlása <sup>#</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Nehézlégzés <u>Nem gyakori</u> bronchitis, felsõ légúti fertõzés, alsó légúti fertõzés <sup>#</sup> köhögés, orrfolyás <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Tüdõgyulladás <sup>#</sup>
Emésztõrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Hasmenés**, hányinger <u>Nem gyakori</u> Hasi fájdalom, gyomortáji fájdalom <sup>#</sup> , a has felpuffadása, gastro-oesophageális refluxbetegség, hányás, szájszárazság,

	<p>emésztési panaszok, székrekedés, gyakori székletürítés, flatulencia, gastrointestinális diszkomfort, szájnyalkahártya-fekély, ajakduzzanat #, pancreatitis</p> <p><u>Ritka</u></p> <p>Gastrointestinalis perforáció #, stomatitis</p>
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	<p><u>Gyakori</u></p> <p>Májműködési zavarok**</p> <p><u>Nem gyakori</u></p> <p>Cholelithiasis</p> <p><u>Ritka</u></p> <p>Hepatitis, sárgaság*, májkárosodás*, cholecystitis#</p>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<p><u>Gyakori</u></p> <p>Bőrkiütés (ideértve a bőrkiütés különböző típusait, melyeket kisebb gyakorisággal jelentettek, lásd lent), pruritus</p> <p><u>Nem gyakori</u></p> <p>Dermatitis, urticaria, a bőr elszíneződése, bőrelváltozás, petechiák, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, papularis kiütés, fokozott verejtékezés, alopecia, ekcéma #, erythema, éjszakai verejtékezés #, psoriasis#, viszketéssel járó kiütés#</p> <p><u>Ritka</u></p> <p>Toxicus epidermalis necrolysis*, Stevens–Johnson-szindróma*, angiooedema*, eozinofiliával és szisztémás tünetekkel kísért gyógyszerreakció*, generalizált kiütés (súlyos)*, exfoliatív kiütés, follicularis kiütés, hólyagos kiütés, pustulosus kiütés, erythematosus kiütés, morbilliform kiütés</p>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<p><u>Gyakori</u></p> <p>Arthralgia, myalgia, végtagfájdalom#</p> <p><u>Nem gyakori</u></p> <p>Arthritis, mozgásszervi fájdalom, izomgyengeség, izomgörcs, izomfeszülés, bursitis, ízületi duzzanat #, hátfájás #, muskuloskeletalis merevség#, ízületi merevség</p> <p><u>Ritka</u></p> <p>Rhabdomyolysis*, rotátorköpeny-szindróma #, polymyalgia rheumatica#.</p>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<p><u>Nem gyakori</u></p> <p>Veseelégtelenség, vesekövesség, haematuria, pollakisuria, proteinuria, sürgető vizelet inger, húgyúti fertőzés#</p> <p><u>Ritka</u></p> <p>Tubulointerstitialis nephritis*</p>
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<p><u>Nem gyakori</u></p> <p>Erectilis dysfunctio</p>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<p><u>Gyakori</u></p> <p>Oedema, fáradtság</p> <p><u>Nem gyakori</u></p> <p>Mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés, fájdalom #, rossz közérzet#</p> <p><u>Ritka</u></p> <p>Szomjúság, forróságérzet#</p>
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<p><u>Nem gyakori</u></p> <p>Vér emelkedett amilázszintje, thrombocytaszám-csökkenés, fehérvérsejtszám-csökkenés, lymphocytaszám-csökkenés, a vérkreatininszint emelkedése, a vérkreatininszint emelkedése, haemoglobinszint csökkenése, a vér karbamidszintjének</p>

	emelkedése, hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterin-szint, csökkent hematokrit, emelkedett laktát dehidrogenáz (LDH) -szint, a vér káliumszintjének emelkedése, INR emelkedése <sup>#</sup> <u>Ritka</u> Emelkedett vércukorszint, megnyúlt aktivált parciális thromboplastinidó (APTI), vörösvértestszám-csökkenés, a vér emelkedett alkalikusfoszfataz-szintje, a vér emelkedett kreatin-foszfokináz-szintje*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	<u>Nem gyakori</u> Contusio <sup>#</sup>

\* A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások

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

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

# A forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatokban jelentett mellékhatások.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

A forgalomba hozatal után ritkán súlyos allergiás/túlérzékenységi reakciókat (Stevens–Johnson-szindrómát és toxicus epidermalis necrolysis is beleértve) és akut anaphylaxiás reakciókat/sokkot 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, facialis 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, III. fázisú 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-anyagcsere végterméke, keletkezésének lépései: hypoxantin → xantin → húgysav. Ezen átalakulás mindkét lépését a xantinoxidáz (XO) enzim katalizálja. A febuxosztát 2-aryl-tiazol származék, mely terápiás hatását, vagyis a szérumhúgysavszint csökkentését a XO szelektív gátlásával fejt ki. A febuxosztát a XO erős hatású, nem purinszelektív gátlószere (NP-SIXO); *in vitro* gátló hatásának  $K_i$  (gátlási konstans) 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 hatásosságát három III. fázisú pivotális vizsgálat (a következőkben ismertetett APEX és FACT pivotális vizsgálat, valamint egy további, a CONFIRMS vizsgálat) bizonyította 4101 hyperurikaemiás és köszvényes betegen. Mindegyik III. fázisú pivotális vizsgálatban felülmúlta a febuxosztát az allopurinolt a szérumhúgysavszint csökkentése és szintentartása tekintetében. Az elsődleges hatásossági végpontot az APEX és a FACT vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya jelentette, akiknek az utolsó 3 havi szérumhúgysavszintje  $< 6,0$  mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) volt. A CONFIRMS elnevezésű III. fázisú 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 szérumhúgysavszintje 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 III. fázisú, 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 szérumkreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl illetve napi egyszeri 100 mg-ot kaptak azok a betegek [ $n = 10$ ], akiknél a kiindulási szérumkreatinin  $> 1,5$  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 szérumsavszint 6,0 mg/dl (357 µmol) alá csökkentése terén (lásd 2. táblázat és 1. ábra).

*FACT vizsgálat:* A „Febuxostat Allopurinol Controlled Trial” (FACT) egy III. fázisú, 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 szérumsavszint 6,0 mg/dl (357 µmol) alá csökkentésében és fenntartásában.

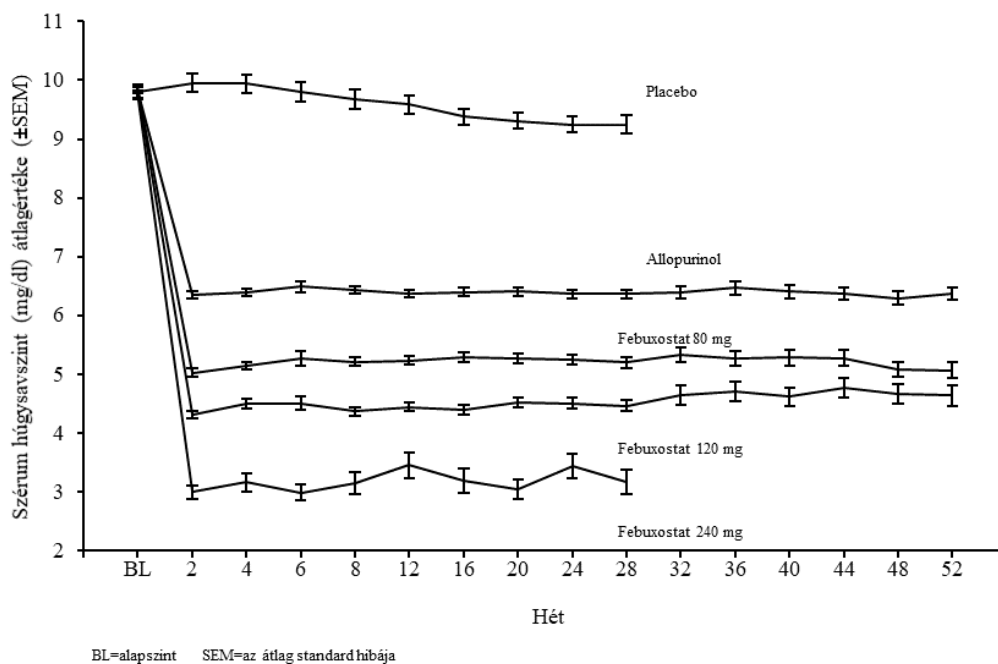
Az elsődleges hatásossági végpont eredményeit a 2. táblázat összegezi:

**2. táblázat:** Azon betegek részaránya, akik szérumsavszintje < 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 <sup>1</sup>
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)
<sup>1</sup> A 100 mg napi egyszeri adaggal (n = 10: szérumsavszint > 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 szérumsavszintet. A szérumsavszintje 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 szérumsavszinteket az idő függvényében, a két III. fázisú pivotális vizsgálat összes terápiás csoportjaira vonatkozóan az 1. ábra szemlélteti.

**1. ábra: Átlagos szérumsavszintek összesített eredményei a III. fázisú pivotális vizsgálatokban**



**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 III. fázisú, 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/perc). 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 hatásossági 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 betegeknek, akik enyhe – közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedtek (a vizsgált betegek 65%-a).

*Elsődleges végpont a  $\geq 10$  mg/dl szérumsavszintű betegek alcsoportjában*

A betegek kb. 40%-ánál (APEX és FACT összevontan) a kiindulási szérumsavszintje  $\geq 10$  mg/dl volt. Ebben az alcsoportban a febuxosztát elérte az elsődleges hatásossági végpontot (a szérumsavszint  $< 6.0$  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 (szérumsavszint  $< 6.0$  mg/dl az utolsó vizit során) azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási szérumsavszint  $\geq 10$  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 profilaxisperiódus 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 profilaxisperiódus 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 profilaxisperiódus 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 profilaxisperiódus 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 szérumsavszintet sikerült elérni, szemben azzal a csoporttal, amelyiknek átlagos szérumsavszintje  $\geq 6$  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 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, III. fázisú, nyílt, multicentrikus, randomizált, allopurinol-kontrollos biztonságossági kiterjesztéses vizsgálat volt, azok számára, akik befejezték a pivotális III. fázisú (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 szérumsavszint három egymást követő értéke  $> 6$  mg/dl volt, kizárták a vizsgálatból.

A szérumsavértékeket 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

szérumhúgysavszinteket).

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, II. fázisú, 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 szérumhúgysavszint fenntartásához, és a betegek 38%-ánál volt szükség az adag módosítására a fenntartó kezelés beállításához.

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

A III. fázisú 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).

#### *Forgalomba hozatalt követő hosszú távú klinikai vizsgálatok*

A CARES vizsgálat multicentrikus, randomizált, kettős vak, noninferioritási klinikai vizsgálat volt, amely a cardiovascularis (CV) kimeneteleket hasonlította össze olyan, febuxosztáttal, illetve allopurinollal kezelt, köszvényben szenvedő betegek esetében, akiknek kórtörténetében súlyos CV-betegség, így myocardialis infarctus (MI), instabil angina kórházi kezelése, coronaria- vagy cerebrális revaszkularizációs eljárás, kórházi kezelést igénylő tranzienis ischémia roham (TIA), perifériás érbetegség, illetve bizonyítottan mikrovaszkuláris vagy makrovaszkuláris betegséggel járó diabetes szerepelt. A szérumhúgysavszint 6 mg/dl-es érték alá csökkentése céljából a febuxosztát dózisát (függetlenül a vesefunkciótól) 40 mg-tól 80 mg-ig titrálták, az allopurinol dózisát pedig normál veseműködésű és enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél 100 mg-os lépésekben 300 mg-tól 600 mg-ig, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 200 mg-tól 400 mg-ig titrálták. A CARES vizsgálat elsődleges végpontja a MACE (major adverse cardiac events – jelentős kedvezőtlen kardiális események) első előfordulási ideje volt, ami a nem fatális kimenetelű MI, a nem fatális kimenetelű stroke, a CV halálozás és a sürgős coronaria revaszkularizációt igénylő instabil angina kombinációja volt.

Az elsődleges és másodlagos végpontok analízisét intention-to-treat (ITT) elemzés alapján végezték, minden olyan vizsgálati személy bevonásával, akiket randomizáltak, és akik legalább egy adag gyógyszert kaptak a kettős vak vizsgálati elrendezésben.

Összességében a betegek 56,6%-a idő előtt abbahagyta a klinikai vizsgálati kezelést, és a betegek 45%-a nem jelent meg valamennyi viziten.

Összesen 6190 beteget követtek, átlagosan 32 hónapon keresztül, és a kezelés medián időtartama 728 nap volt a febuxosztát csoportban (n=3098) és 719 nap az allopurinol csoportban (n=3092).

Az elsődleges MACE-végpont hasonló gyakorisággal fordult elő a febuxosztáttal és az allopurinollal kezelt csoportokban (a betegek 10,8%-ánál, illetve 10,4%-ánál, hazard ratio [HR] 1,03; a kétoldali, ismétlődő konfidencia intervallum [CI] 0,89-1,21).

A MACE egyes összetevőinek elemzése során a febuxosztát kezelésnél a CV halálozás aránya magasabbnak bizonyult, mint az allopurinolnál (a betegek 4,3%-ánál, illetve 3,2%-ánál, HR: 1,34, 95%-os CI: 1,03-1,73). A febuxosztát és az allopurinol csoportokban hasonló volt az előfordulási



gyakorisága a többi MACE-eseménynek, azaz a nem fatális kimenetelű MI-nak (a betegek 3,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál, HR: 0,93, 95%-os CI: 0,72-1,21), a nem fatális kimenetelű stroke-nak (a betegek 2,3%-ánál, illetve 2,3%-ánál, HR: 1,01, 95%-os CI: 0,73-1,41) és a sürgős revaszkularizációt igénylő instabil anginának (a betegek 1,6%-ánál, illetve 1,8%-ánál, HR: 0,86, 95%-os CI: 0,59-1,26).

Az össz-mortalitási arány is magasabb volt a febuxosztáttal, mint allopurinollal kezelteknél (a betegek 7,8%-ánál, illetve 6,4%-ánál; HR: 1,22; 95%-os CI: 1,01-1,47), ami elsősorban a magasabb CV halálozásból adódott a febuxosztát csoportban (lásd 4.4 pont).

A szívégtelenség miatti hospitalizáció, az ischémiával nem összefüggő, arrhythmiai miatti kórházi felvételek, a vénás thromboemboliás események és a tranziens ischaemiás rohamok miatti kórházi kezelések előfordulási gyakorisága hasonló volt a febuxosztát és az allopurinol esetében.

A FAST vizsgálat egy prospektív, randomizált, nyílt elrendezésű, vak végpontú vizsgálat volt, amely a febuxosztát cardiovascularis biztonságosságát értékelte az allopurinollal összehasonlítva krónikus hyperuricaemiás betegeknél (olyan állapotokban, amikor a húgysavlerakódás már bekövetkezett) és cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél (tehát legalább 60 éves és legalább egy egyéb cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező betegek). A bevonásra alkalmas betegek allopurinol-kezelést kaptak a randomizáció előtt, és szükség szerint dózismódosítást végeztek a kezelőorvos klinikai megítélése, az EULAR ajánlások és a jóváhagyott adagolás alapján. Az allopurinol bevezető fázis végén a <math><0,36\text{ mmol/l}</math> (<math><6\text{ mg/dl}</math>) szérumhúgysav-szinttel rendelkező, illetve az allopurinol legnagyobb tolerált dóziséval vagy legnagyobb engedélyezett dóziséval kezelt betegeket 1:1 arányban randomizálták febuxosztát- vagy allopurinol-kezelésre. A FAST vizsgálat elsődleges végpontja az APTC események (az ún. Antiplatelet Trialists' Collaborative, vagyis a „Thrombocytáaggregációt gátló kezelést értékelő klinikai vizsgálatot végzők együttműködése” által meghatározott események) bármelyikének első előfordulásáig eltelt idő volt, ezek közé tartozott: i) MI/biomarker-pozitív, nem fatális kimenetelű akut coronaria szindróma (ACS) miatti kórházi felvétel; ii) nem fatális kimenetelű stroke; iii) cardiovascularis esemény miatti halál. Az elsődleges elemzést a tényleges kezelés időtartama (OT) megközelítés alapján végezték.

Összességében 6128 beteget randomizáltak, 3063-at febuxosztát-kezelésre és 3065-öt allopurinol-kezelésre.

Az elsődleges OT elemzésben a febuxosztát non-inferior volt az allopurinolhoz viszonyítva az elsődleges végpont incidenciájának tekintetében, amely 172 febuxosztáttal kezelt betegnél (1,72/100 betegév), illetve 241 allopurinollal kezelt betegnél (2,05/100 betegév) következett be, és a korrigált relatív házárd (HR) 0,85 volt (95%-os CI: 0,70, 1,03),  $p<0,001$ . Azon betegek alcsoportjában, akiknek kórelőzményében MI, stroke vagy ACS szerepelt, az elsődleges végpont OT elemzése nem mutatott szignifikáns különbséget a kezelési csoportok között: a febuxosztát-csoportban 65 betegnél (9,5%), az allopurinol-csoportban 83 betegnél (11,8%) észleltek eseményt; a korrigált relatív házárd (HR) 1,02 volt (95%-os CI: 0,74–1,42);  $p=0,202$ .

A febuxosztát-kezelés nem járt együtt a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a bármely okból bekövetkező halálozás megnövekedésével, sem összességében, sem azon betegek alcsoportjában, akiknek kórelőzményében a kiindulást megelőző MI, stroke vagy ACS szerepelt. Összességében a febuxosztát-csoportban alacsonyabb volt a halálozások száma (62 cardiovascularis eredetű halálozás és 108 bármely okból bekövetkező halálozás), mint az allopurinol-csoportban (82 cardiovascularis eredetű halálozás és 174 bármely okból bekövetkező halálozás).

A febuxosztát-kezelés mellett nagyobb mértékben csökkent a húgysavszint, mint allopurinol-kezelés mellett.

### 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 húgysavszintcsökkentő aktivitást mutatott, mint az allopurinol.

A FLORENCE (FLO-01) randomizált (1:1), kettős vak, III. fázisú, 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]:  $349,7 \pm 112,90\text{ mg}$ ) a szérumhúgysavszint-csökkentés tekintetében. A vizsgálatba bevonandó betegek azok voltak, akiknek allopurinol-kezelés javasoltak, vagy akik nem fértek hozzá a raszburikáz-kezeléshez. Az elsődleges végpontok a szérumhúgysavszint

görbe alatti területének (AUC<sub>sUA<sub>1-8</sub></sub>) és a szérumb-kreatininszintnek (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 sUA<sub>1-8</sub> (mg × h/dl) szignifikánsan alacsonyabb volt febuxosztát esetében (514,0 ± 225,71 vs 708,0 ± 234,42; a legkisebb négyzetek átlagának különbsége: -196,794 [95%-os konfidencia intervallum: -238,600 ; -154,988]; p < 0,0001). Ezenfelül az átlagos szérumbhúgysavszint szignifikánsan alacsonyabb volt febuxosztát esetében az első 24 órát követően és valamennyi későbbi időpontban. Nem volt szignifikáns különbség az átlagos a szérumb-kreatininszint változások (%) tekintetében a febuxosztáttal és az allopurinollal kezelt csoportok között (-0,83 ± 26,98 vs -4,92 ± 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 szérumbhúgysavszint-csökkenést 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 húgysavcsökkentő terápiákra.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges egyéneknél a febuxosztát maximális plazmakoncentrációja (C<sub>max</sub>) 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 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<sub>1/2</sub>) 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> kb. 2,8 - 3,2 µg/ml, ill. 5,0 - 5,3 µg/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<sub>max</sub> sorrendben 49%-kal, ill. 38%-kal, az AUC sorrendben 18%-kal, ill. 16%-kal csökkent. Mindazonáltal, nem észleltek klinikai szempontból számottevő változást a szérumbhúgysavkoncentráció 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<sub>ss</sub>/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 nagymértékben 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 májmikroszomákon 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 anyagcsereutakon eliminálódik. <sup>14</sup>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 ismételt enyhe, közepes 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  $\mu\text{g}\cdot\text{óra}/\text{ml}$ -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 ismételt enyhe a febuxosztát és metabolitjainak  $C_{max}$ - és AUC-értékei nem változtak jelentősen az ép májműködésű alanyokon mértékhez 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 ismételt, szájon át adott adagjaival kezelt időseknél, fiatal egészséges alanyokhoz viszonyítva.

### Nem

A febuxosztátot ismételt szájon át adva a  $C_{max}$ -értéke 24%-kal, az AUC-értéke 12%-kal nagyobb volt nőkben, mint férfiakban. Mindazonáltal, a testsúlyra korrigált  $C_{max}$ - és AUC-értékek mindkét nemben 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 dóziséra 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 húgyhólyagdaganatok (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 vizsgálsorozatok nem mutatták ki, hogy a febuxosztát bármilyen, biológiai szempontból fontos genotoxikus hatást fejtené 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 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-monohidrát  
Mikrokristályos cellulóz  
Hidroxipropil-cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Víztartalmú kolloid szilícium-dioxid  
Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)  
Makrogol 3350  
Titán-dioxid (E171)  
Talkum  
Sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14, 28, 56 vagy 84 filmtabletta (PVC/PVDC/PVC//Al) buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

14 filmtabletta: EU/1/18/1347/005

28 filmtabletta: EU/1/18/1347/006

56 filmtabletta: EU/1/18/1347/007

84 filmtabletta: EU/1/18/1347/008

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. március 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. december 07.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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 GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Szlovénia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának 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 (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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 (MAH) 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

### KARTON DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Krka 80 mg filmtabletta

febuxosztát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg febuxosztátot tartalmaz filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (monohidrát formájában).

További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

14 filmtabletta

28 filmtabletta

56 filmtabletta

84 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 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

EXP

**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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

14 filmtabletta: EU/1/18/1347/001

28 filmtabletta: EU/1/18/1347/002

56 filmtabletta: EU/1/18/1347/003

84 filmtabletta: EU/1/18/1347/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Febuxostat Krka 80 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

### KARTON DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Febuxostat Krka 120 mg filmdoboz

febuxosztát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg febuxosztátot tartalmaz filmdobozként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (monohidrát formájában).

További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmdoboz

14 filmdoboz

28 filmdoboz

56 filmdoboz

84 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

14 filmtabletta: EU/1/18/1347/005

28 filmtabletta: EU/1/18/1347/006

56 filmtabletta: EU/1/18/1347/007

84 filmtabletta: EU/1/18/1347/008

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Febuxostat Krka 120 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PVDC/PVC//Al)**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Febuxostat Krka 80 mg tableta

febuxosztát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PVC/PVDC/PVC//Al)**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Febuxostat Krka 120 mg tableta

febuxosztát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Febuxostat Krka 80 mg filmdoboz Febuxostat Krka 120 mg filmdoboz febuxosztát

**Mielőtt elkezdheti 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 Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészt. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Febuxostat Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Febuxostat Krka tabletták 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 Krka a húgysavszint csökkentésével fejt ki hatását. A húgysavszintet napi egy Febuxostat Krka tabletták 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 Krka 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 Krka felnőttek kezelésére való.

#### **2. Tudnivalók a Febuxostat Krka szedése előtt**

##### **Ne szedje a Febuxostat Krka-t**

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

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Febuxostat Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnek már volt vagy jelenleg is van szívelégtelensége, egyéb szívpanasza, vagy agyi érkatasztrófája (sztrókja),
- 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 húgysavszintje túl magas) okoz,
- ha pajzsmirigybetegsége van.

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

- kiütés, mely súlyos formában is jelentkezhet (például hólyagképződés, csomók, viszkető vagy hámló kiütések), viszketés
- a végtagok vagy az arc megdagadása
- légzési nehézségek
- láz, megnagyobbodott nyirokcsomókkal
- akár szív- és keringésleállással járó súlyos, életet veszélyeztető allergiás reakció is előfordulhat.

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

Potenciálisan életet veszélyeztető bőrkiütések (Stevens–Johnson-szindróma) előfordulását is leírták a febuxosztát-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 febuxosztát-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 rohama zajlik (hirtelen kezdődő, heves ízületi fájdalom, az ízület nyomásérzékenyvé válik, kivörösödik, meleg és duzzadt). Várja meg, amíg a köszvényes roham megszűnik, és csak ezután kezdje el a Febuxostat Krka-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 Krka szedése ellenére, legfőképpen a kezelés első néhány hetében, hónapjában. Fontos, hogy tovább szedje a Febuxostat Krka-t még a köszvény heveny fellángolása során is, mert a Febuxostat Krka továbbra is hat, és csökkenti a húgysavszintet. Idővel ritkulnak, ill. kevésbé lesznek fájdalmasak a köszvényes rohamok, ha tovább szedi a Febuxostat Krka 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 ebben a korcsoportban a kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Febuxostat Krka**

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 hatóanyagok bármelyikét tartalmazó gyógyszereket szed, ezek ugyanis kölcsönhatásba léphetnek a Febuxostat Krka-val, így kezelőorvosa megfontolhatja a megfelelő intézkedéseket:

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

### **Terhesség és szoptatás**

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

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

### **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 Krka laktózt és nátriumot tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Febuxostat Krka-t?**

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 tablettá. A törővonal csak a tablettá eltörésére szolgál, amennyiben nyelési nehézséget okozna a tablettá egészben történő lenyelése.
- A tablettát szájon át kell bevenni; és étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

### *Köszvény*

A Febuxostat Krka 80 mg-os és 120 mg-os tablettá formájában áll rendelkezésre. Kezelőorvosa az Ön számára leginkább megfelelő hatásereősséget rendel.

Folytassa a Febuxostat Krka 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 Krka 120 mg-os tablettá formájában áll rendelkezésre.

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

### **Ha az előírtnál több Febuxostat Krka-t vett be**

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

### **Ha elfelejtette bevenni a Febuxostat Krka-t**

Ha kimaradt a Febuxostat Krka egy adagja, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha már csaknem elérkezett a következő adag bevitelének 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 Krka szedését**

Még ha jobban is érzi magát, ne hagyja abba a Febuxostat Krka szedését, kivéve, ha ezt kezelőorvosa tanácsolta Önnek. Ha abbahagyja a Febuxostat Krka 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 kezelőorvosát 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, gyógyszerátérzékenység (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 (májelégtelességgel súlyosbodhat), a fehérvérsejtszám emelkedése a vérben (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel kísért gyógyszerreakció – DRESS szindróma) (lásd 2. pont)
- generalizált bőrkiütések.

**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)
- szédülés
- légszomj
- viszketés
- végtagfájdalom, izom-/izületi fájdalom/sajgás
- fáradtság.

Egyéb, fent nem említett mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel.

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

- csökkent étvágy, vércukorszint változása (cukorbetegség) – aminek túlzott szomjúság lehet a jele, emelkedett vérzsír-szint, testsúlynövekedés
- a nemi készlet elvesztése
- alvászavar, álmoság
- zsibbadás, 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, mellkasi szorító érzés, mellkasi fájdalom, orrjárat és/vagy torok gyulladása (felső légúti fertőzések), hörghurut, alsó légúti fertőzés

- szájszárazság, hasi fájdalom/panaszok, fokozott bélgázképződés, gyomortáji fájdalom, gyomorégés/emésztési zavar, székrekedés, gyakoribb székletürítés, hányás, gyomorpanaszok
- viszketető kiütés, 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, fokozott verejtékezés, éjszakai verejtékezés, hajhullás, bőrvörösség (eritéma), pikkelysömör, ekcéma, más jellegű bőrbetegségek
- izomgörcs, izomgyengeség, ízületi tömlő gyulladása vagy ízületi gyulladás (az ízületi gyulladást általában fájdalom, duzzanat és/vagy merevség kíséri), hátfájás, izomgörcsök, izom- és/vagy ízületi merevség
- vér a vizeletben, kórosan gyakori vizelés, kóros vizeletvizsgálati lelet (magas a vizelet fehérjetartalma), a veseműködés károsodása, húgyúti fertőzés
- 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 vérszámok, illetve vérlemezkek számának változásai (a vér laboratóriumi vizsgálatának kóros eredményei)
- vesekőképződés
- merevedési zavar
- pajzsmirigy csökkent aktivitása
- homályos látás, a látásban bekövetkező változás
- fülszűrés
- orrfolyás
- szájnyálkahártya-fekély
- hasnyálmirigy gyulladása: gyakori tünetei a hasi fájdalom, hányinger és hányás
- sürgető vizelési inger
- fájdalom
- rossz közérzet
- INR-érték emelkedése
- zúzódás
- ajakduzzanat.

**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 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
- különböző bőrkiütések (például fehér pöttyökkel járó, hólyagos, gennyet tartalmazó hólyagos, hámlással járó, kanyaróhoz hasonló), kiterjedt bőrpír, elhalások és hólyagos elváltozások a felhámon és a nyálkahártyákon, mely hámlást és vérmérgezést is eredményezhet (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis)
- idegesség
- szomjúságérzés
- testsúlycsökkenés, megnövekedett étvágy, kóros étvágytalanság (anorexia)
- kórosan alacsony vörösvérsejtszám (fehérvérsejtszám, vörösvértestszám vagy vérlemezkeszám)
- változás vagy csökkenés a vizelet mennyiségében a vese gyulladása következtében (tubulointersticiális nefritisz)
- májgyulladás (hepatítisz)
- a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság)
- húgyhólyag-fertőzés
- májkárosodás
- a vér emelkedett kreatin-foszfokináz-szintje (izomkárosodás jele)

- hirtelen szívhalál
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- depresszió
- alvászavar
- ízérzés elvesztése
- égő érzés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- keringési elégtelenség
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- szájsebek; száj gyulladása
- emésztőcsatorna átfűródása
- rotatórköpeny-szindróma
- reumás izomfájdalom (úgynevezett polimialgia reumatika)
- forróságérzet
- hirtelen fellépő látásvesztés a szem egyik verőérének elzáródása miatt.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban 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 Krka -t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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 Krka?**

- A készítmény hatóanyaga: febuxosztát.  
80 mg febuxosztátot tartalmaz filmtablettánként.  
120 mg febuxosztátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: A tablettamagban laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, víztartalmú kolloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát. A filmbevonatban poli(vinil-alkohol), makrogol 3350, titán-dioxid (E171), talkum, sárga vas-oxid (E172) csak a 120 mg-os filmtablettában és vörös vas-oxid (E172) csak a 80 mg-os filmtablettában.  
Lásd a 2. pontban a „Febuxostat Krka laktózt és nátriumot tartalmaz”.

### **Milyen a Febuxostat Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Febuxostat Krka 80 mg filmtabletta csaknem rózsaszínű, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán törővonalal. A tablett méretei: körülbelül 16 mm × 8 mm. A törővonal csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Febuxostat Krka 120 mg filmtabletta barnássárga, mindkét oldalán enyhén domború, kapszula alakú, mindkét oldalán törővonalal. A tabletták méretei: körülbelül 19 mm × 8 mm. A törővonal csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Febuxostat Krka dobozban 14, 28, 56 vagy 84 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban érhető el.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

#### **Gyártó:**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

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

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### **Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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