

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 80 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' febuxostat.

Eċċipjent b'effett magħruf

Eċċipjenti: Kull pillola fiha 236.0 mg ta' lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra, b'forma ta' kapsula, bikonvessa, b'daq ta' madwar 16×7 mm, imnaqqxa b'M fuq naha wahda tal-pillola, u FX3 fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' iperuricimja kronika f'kundizzjonijiet fejn diġà seħhet depożizzjoni ta' urate (inkluż passat, jew preżenza ta' artrite tofus u/jew tal-gotta). Febuxostat Mylan huwa indikat fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża orali rrakkomandata ta' Febuxostat Mylan hija 80 mg darba kuljum mingħajr każ tal-ikel. Jekk wara 2-4 ġimghat il-uric acid fis-serum ikun > 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$), jista' jiġi kkunsidrat Febuxostat Mylan 120 mg darba kuljum.

Febuxostat Mylan jahdem malajr biżżejjed biex jippermetti li jerga jsir test tal-uric acid fis-serum wara ġimghatejn. Il-mira terapewtika hija li l-uric acid fis-serum jitnaqqas u jinżamm taħt 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$).

Profilassi għall-irkadar tal-gotta hija rrakkomandata għal tal-inqas 6 xhur (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' tibdil tad-doża fl-anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-effikaċja u s-sigurtà ma ġewx stmati għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħhija ta' kreatinina < 30 mL/min, ara sezzjoni 5.2).

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'insuffiċjenza renali ħafifa jew moderata.

Indeboliment epatiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' febuxostat ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh Klassi Ċ).

Id-dożaġġ irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif huwa 80 mg. Huwa disponibbli tagħrif limitat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' febuxostat fit-tfal taht it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Febuxostat Mylan għandu jittiehed mill-halq u jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 (ara wkoll sezzjoni 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi kardjovaskulari

Kura b'febuxostat f'pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb jew b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva mhux irrakkomandata.

Frekwenza numerikament akbar ta' episodji APTC kardjovaskulari irrappurtati mill-investigatur (fini definiti mill-Kollaborazzjoni tat-Trijalisti Kontra l-Plejlits (APTC) li kienu jinkludu mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali) deheru fil-grupp totali fuq febuxostat meta mqabbla mal-grupp fuq allopurinol fl-istudji APEX u FACT (1.3 vs 0.3 episodji f'kull 100 Snin ta' Pazjent (Pys)), iżda mhux fl-istudju CONFIRMS (ara sezzjoni 5.1 għall-karatteristiċi dettaljati tal-istudji). Il-frekwenzi ta' episodji APTC kardjovaskulari irrappurtati mill-investigatur fl-istudji ta' Fażi 3 kombinati (studji APEX, FACT u CONFIRMS) kienu 0.7 kontra 0.6 episodju kull 100 PYs. Fl-istudji estiżi għal tul ta' żmien, il-frekwenzi tal-episodji APTC irrappurtati mill-investigatur kienu 1.2 u 0.6 episodji f'kull 100 PYs għal febuxostat u allopurinol, rispettivament. Ma nstabux differenzi statistikament sinifikanti u ma ġietx stabbilita relazzjoni li febuxostat seta' ikkawżhom. Fatturi ta' riskju li ġew identifikati fost dawn il-pazjenti kienu mard aterosklerotiku fil-passat mediku u/jew infart mijokardijaku, jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

Allergija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

Rapporti rari hafna ta' reazzjonijiet serji ta' allergija/sensittività eċċessiva, inkluża s-Sindrome Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, li kienu ta' theddida għall-ħajja u reazzjoni anafilattika akuta/xokk, kienu miġbura waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fil-parti l-kbira tal-kazijiet, dawn ir-reazzjonijiet seħhew waqt l-ewwel xahar ta' terapija b'febuxostat. Xi whud minn dawn, iżda mhux il-pazjenti kollha irrappurtaw indeboliment renali u/jew sensittività eċċessiva għal allopurinol fil-passat. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu assoċjati ma' deni, involviment ematoloġiku, renali jew epatiku f'xi kazijiet.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u jkunu monitorati mill-qrib għas-sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi/sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.8). Il-kura b'febuxostat għandha titwaqqaf minnufih jekk reazzjonijiet serji ta' allergija/sensittività eċċessiva, inkluża Sindrome ta' Stevens-Johnson, jseħhu peress li t-twaqqif bikri huwa assoċjat ma' pronjosi aħjar. Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjonijiet allergiċi/sensittività eċċessiva inkluża Sindrome ta' Stevens-Johnson u reazzjoni anafilattika akuta/xokk, febuxostat m'għandux jerga jinbeda f'dan il-pazjent fi kwalunkwe mument.

Attakki ta' gotta akuta (aggravar tal-gotta)

Kura b'febuxostat m'għandiex tinbeda qabel jgħaddi għal kollox attakk akut tal-gotta. Jista' jsehh irkadar tal-gotta waqt il-bidu tal-kura minhabba tibdil fil-livelli ta' uric acid fis-serum li jwassal għal mobilizzazzjoni ta' urate mid-depożiti fit-tessut (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Fil-bidu tal-kura b'febuxostat hija rrakkomandata profilassi tal-irkadar b'NSAID jew colchicine għal tal-inqas 6 xhur (ara sezzjoni 4.2).

Jekk ikun hemm irkadar tal-gotta waqt kura b'febuxostat, dan m'għandux jitwaqqaf. Irkadar tal-gotta għandu jiġi mmanigġjat fl-istess hin kif ikun jixraq għall-pazjent individwali. Kura kontinwa b'febuxostat tnaqqas il-frekwenza u l-intensità tal-irkadar tal-gotta.

Depożizzjoni ta' xanthine

F'pazjenti li għandhom ir-rata ta' formazzjoni ta' urate għolja hafna (e.ż. mard malinn u l-kura tiegħu, sindrome Lesch-Nyhan) il-koncentrazzjoni assoluta ta' xanthine fl-awrina tista', f'każijiet rari, tiżdied biżżejjed biex thalli depożizzjoni fl-apparat tal-awrina. Minhabba li ma kienx hemm esperjenza b'febuxostat, l-użu tiegħu f'dawn il-popolazzjonijiet mhux irrakkomandat.

Mercaptopurine/azathioprine

L-użu ta' febuxostat mhux irrakkomandat f'pazjenti kkurati fl-istess waqt b'mercaptopurine/azathioprine minhabba li l-inibizzjoni ta' xanthine oxidase b'febuxostat tista' tikkawża zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' mercaptopurine/azathioprine fil-plażma li tista' twassal għal tossiċità severa. Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni fil-bnedmin.

Meta l-użu fl-istess waqt ma jkunx jista' jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis tad-doża ta' mercaptopurine/azathioprine. Abbażi ta' analiżi tad-dejta b'immudellar u simulazzjoni minn studju ta' qabel l-użu kliniku fil-firien, meta tingħata flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għall-20% jew anqas tad-doża li kienet giet ordnata qabel sabiex jiġu evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjoni 4.5 u 5.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u d-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha sussegwentement tiġi aġġustata abbażi tal-evalwazzjoni tar-rispons terapewtiku u l-bidu eventwali tal-effetti tossiċi.

Pazjenti li jirċievu trapjant ta' organu

Peress li ma kienx hemm esperjenza f'riċevituri ta' trapjant ta' organu, l-użu ta' febuxostat f'dawn il-pazjenti mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Theophylline

Meta febuxostat 80 mg u doża waħda ta' theophylline 400 mg ingħataw flimkien lill-individwi b'saħħithom ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika (ara sezzjoni 4.5). Febuxostat 80 mg jista' jintuża f'pazjenti kkurati fl-istess waqt ma' theophylline mingħajr ma jiżdied ir-riskju li joghlew l-livelli ta' theophylline fil-plażma. M'hemmx dejta għal febuxostat 120 mg.

Disturbi fil-fwied

Waqt studji kliniċi kombinati ta' fażi 3, kienu osservati anormalitajiet ħfief fit-test tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti kkurati b'febuxostat (5.0%). Huwa rrakkomandat test tal-funzjoni tal-fwied qabel il-bidu tat-terapija b'febuxostat u minn hemm 'il quddiem kull tant żmien, ibbażat fuq għidizzju kliniku (ara sezzjoni 5.1).

Disturbi fit-tirojde

Fl-istudji ta' estensjoni, open label u fit-tul, kienet osservata żjieda fil-valuri ta' TSH (>5.5 µIU/mL) f'pazjenti fuq kura fit-tul b'febuxostat (5.5%). Attenzjoni hija meħtieġa meta febuxostat ikun użat f'pazjenti b'bidla fil-funzjoni tat-tirojde (ara sezzjoni 5.1).

Lactose

Pilloli febuxostat fihom lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza Lapp lactase, jew assorbiment hażin ta' glucose-galactase, m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Mercaptopurine/azathioprine

Fuq il-bazi tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' febuxostat fuq l-inibizzjoni ta' XO, l-użu fl-istess waqt mhux irrakkomandat. Inibizzjoni ta' XO minn febuxostat tista' tikkawża żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini għat-tossicità. Ma sarux studji dwar interazzjonijiet tal-mediċini b'febuxostat ma' mediċini (ħlief għal theophylline) li jiġu metabolizzati b'XO fil-bnedmin. Analizi ta' mmudellar u simulazzjoni tad-dejta minn studju ta' qabel l-użu kliniku fil-firien tindika li, f'każ ta' għoti flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għall-20% jew anqas tad-doża li kienet għet ordnata qabel (ara sezzjoni 4.4 u 5.3).

Ma sarux studji ta' interazzjoni tal-mediċini dwar febuxostat ma' kimoterapija ċitotossika oħra. Mhux disponibbli tagħrif dwar is-sigurtà ta' febuxostat waqt terapija ċitotossika oħra.

Rosiglitazone/sottostrati ta' CYP2C8

Intwera li febuxostat huwa inibitur dgħajfef ta' CYP2C8 *in vitro*. Fi studju fuq individwi b'saħħithom, meta febuxostat 120 mg febuxostat ingħata QD ma' doża waħda orali ta' rosiglitazone ma kienx hemm effett fuq il-farmakokinetika ta' rosiglitazone u l-metabolu tiegħu N-desmethyl rosiglitazone, li juri li febuxostat mhuwiex inibitur tal-enzima CYP2C8 *in vitro*. Għalhekk, meta febuxostat jingħata flimkien ma' rosiglitazone jew sottostrati oħra ta' CYP2C8 mhux mistenni li jkun hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal daww il-komposti.

Theophylline

Studju ta' interazzjoni b'febuxostat f'individwi b'saħħithom twettaq sabiex jiġi evalwat jekk l-inibizzjoni ta' XO tistax tikkawża żjieda fil-livelli ta' theophylline li jiċċirkolaw hekk kif irrappurtat b'inibituri oħra ta' XO. Ir-riżultati tal-istudju wrew li meta febuxostat 80 mg QD ingħata ma' doża waħda ta' theophylline 400 mg ma kienx hemm effett fuq il-farmakokinetika jew sigurtà ta' theophylline. Għalhekk l-ebda attenzjoni speċjali ma hija rrakkomandata meta febuxostat 80 mg jingħata ma' theophylline. M'hemmx dejta għal febuxostat 120 mg.

Naproxen u inibituri oħra tal-glukuronidazzjoni

Il-metabolizmu ta' febuxostat jiddependi fuq l-enzimi Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT). Prodotti mediċinali li jinibixxu l-glukuronidazzjoni, bħal NSAIDs u probenecid, teoretikament jistgħu jaffettwaw l-eliminazzjoni ta' febuxostat. F'individwi b'saħħithom l-użu fl-istess waqt ta' febuxostat u naproxen 250 mg darbtejn kuljum kien assoċjat ma' żjieda fl-esponiment ta' febuxostat (C_{max} 28%, AUC 41% u $t_{1/2}$ 26%). Fi studji kliniċi l-użu ta' naproxen jew NSAIDs/inibituri Cox-2 oħra ma kien relatat mal-ebda żjieda ta' sinifikanza klinika fl-avvenimenti avversi.

Febuxostat jista' jingħata flimkien ma' naproxen bl-ebda hteġa ta' aġġustament fid-doża ta' febuxostat jew naproxen.

Indutturi tal-glukuronidazzjoni

Hemm possibiltà li ndutturi qawwija tal-enzimi UGT iwasslu għal żjieda fil-metabolizmu u tnaqqis fl-effikaċja ta' febuxostat. Għalhekk sorveljanza tal-uric acid fis-serum hija rrakkomandata gimgħa sa gimgħtejn wara l-bidu tal-kura b'induttur qawwi tal-glukuronidazzjoni. Bil-maqlub, waqfien tal-kura b'induttur tista' twassal għal żjieda fil-livelli ta' febuxostat fil-plażma.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat jista' jingħata flimkien ma' colchicine jew indomethacin bl-ebda hteieġa ta' aġġustament fid-doża ta' febuxostat jew tas-sustanza attiva li qed tingħata fl-istess waqt.

L-ebda aġġustament fid-doża ta' febuxostat ma hija neċessarja meta jingħata ma' hydrochlorothiazide.

L-ebda aġġustament fid-doża ta' warfarin ma hija neċessarja meta jingħata ma' febuxostat. L-ghotja ta' febuxostat (80 mg jew 120 mg darba kuljum) ma' warfarin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' warfarin f'individwi b'saħħithom. Anke l-INR u l-attività ta' Fattur VII ma ġewx effettwati meta ingħataw flimkien ma' febuxostat.

Desipramine/substrati ta' CYP2D6

Intwera li febuxostat huwa inibitur dgħajfef ta' CYP2D6 *in vitro*. Fi studju f'individwi b'saħħithom, 120 mg febuxostat QD wassal għal żjieda medja ta' 22% fl-AUC ta' desipramine, substrat ta' CYP2D6 u dan jindika l-potenzjal ta' effett inibitorju dgħajfef ta' febuxostat fuq l-enzima CYP2D6 *in vivo*. Għalhekk, l-ghoti ta' febuxostat flimkien ma' substrati oħra ta' CYP2D6 mhux mistenni li jeħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal dawn is-sustanzi.

Antaċidi

It-tehid mill-halq fl-istess waqt ta' antaċidu li fih magnesium hydroxide u aluminium hydroxide intwera li jittardja l-assorbiment ta' febuxostat (madwar siegħa) u li jikkawża tnaqqis ta' 32% fis-C_{max}, iżda ma kien osservat l-ebda tibdil sinifikanti fl-AUC. Għalhekk, febuxostat jista' jittiehed mingħajr każ tal-użu ta' antaċidi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif minn numru limitat hafna ta' użu waqt it-tqala juri li m'hemm l-ebda effetti mhux mixtieqa ta' febuxostat fuq it-tqala jew fuq is-saħħa tal-fetu/tarbija tat-twelid. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Febuxostat m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk febuxostat jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew tnehhija ta' din is-sustanza attiva fil-halib tas-sider u żvilupp imnaqqas tal-frieħ li qed jerdgħu. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Febuxostat m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fl-annimali, studji dwar is-sistema riproduttiva sa' 48 mg/kg/jum ma wrewx effetti avversi dipendenti mad-doża fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' febuxostat fuq il-fertilità tal-bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nghas, sturdament, parasteżija, u vista mċajpra kienu rrapportati bl-użu ta' febuxostat.. Pazjenti għandhom joqghodu attenti qabel isuqu, ihaddmu magni jew jipparteċipaw f'attivitajiet perikolużi sakemm ikunu ċerti biżżejjed li febuxostat m'għandux effett avvers fuq il-hila.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni fi provi kliniċi (4,072 individwi ikkurati b'mill-anqas 10 mg sa' 300 mg) u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma aggravar tal-gotta, anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, dijarea, tqalligh, uġigh ta' ras, raxx, u edima. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu fil-parti l-kbira ħfief għal moderati fil-qawwa. Każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serja għal febuxostat, li f'it minnhom kienu assoċjati ma' sintomi sistemici, sehħew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) u rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) li sehħew f'pazjenti ikkurati b' febuxostat huma mnizzla hawn taht.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji imnizzla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi kombinati fil-Fazi 3 fl-istudji estiżi fit-tul u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

| | |
|--|---|
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | <u>Rari</u> Panċitopenija, tromboċitopenija, agranulocitozi* |
| Disturbi fis-sistema immuni | <u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika*, sensittività eċċessiva għall-medicina* |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja | <u>Mhux komuni</u> Żieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem |
| Disturbi fl-għajnejn | <u>Rari</u> Vista mċajpra |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | <u>Komuni***</u> Aggravar tal-gotta <u>Mhux komuni</u> Dijabete mellitus, iperlipidemija, tnaqqis fl-aptit, zieda fil-piż <u>Rari</u> Tnaqqis fil-piż, zjieda fl-aptit, anoressija |
| Disturbi psikjatriċi | <u>Mhux komuni</u> Tnaqqis fil-libido, nuqqas ta' rqad <u>Rari</u> Nervi |
| Disturbi fis-sistema nervuża | <u>Komuni</u> Uġigh ta' ras <u>Mhux komuni</u> Sturdament, parasteżija, emiparezi, nghas, bidla fit-toghma, ipoesteżija, iposomija |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | <u>Rari</u> Tinnitus |
| Disturbi fil-qalb | <u>Mhux komuni</u> Fibrillazzjoni atrijali, palpatazzjonijiet, ECG anormali |
| Disturbi vaskulari | <u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja, ħmura fil-wiċċ, fwawar ta' shana |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | <u>Mhux komuni</u> |

| | |
|--|--|
| | Qtugh ta' nifs, bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, soghla |
| Disturbi gastro-intestinali | <u>Komuni</u> Dijarea**, tqalligh <u>Mhux komuni</u> Ugigh addominali, nefha fl-addome marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, halq xott, dispepsja, stitikezza, purgar ta' spiss, gass, skomdità gastro-intestinali <u>Rari</u> Pankreatite, ulcera fil-halq |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | <u>Komuni</u> Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied** <u>Mhux komuni</u> Kolelitijasi <u>Rari</u> Epatite, suffeja*, gerha fil-fwied* |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | <u>Komuni</u> Raxx (inkluzi għadd ta' tipi ta' raxx differenti irrappurtati b'frekwenzi aktar baxxi, ara hawn taht) <u>Mhux komuni</u> Dermatite, urtikarja, hakk, ġilda tiflel il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari <u>Rari</u> Nekrolisi epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, angjoedema*, reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici*, raxx mal-ġisem kollu (serju)*, hmura, raxx bil-qxur, raxx follikulari, raxx vesikulari, raxx pustulari, raxx bil-hakk*, raxx bi hmura, raxx morbilliforme, alopecja, iperidrozi |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | <u>Mhux komuni</u> Artralġja, artrite, mijalgja, bughawwieġ, djghufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, bursite <u>Rari</u> Rabdomajelosi*, ebusija tal-ġogi, ebusija muskolu-skeletrali |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria | <u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza renali, nefrolitajasi, ematurja, pollakurja, protejnurja <u>Rari</u> Nefrite fit-tubuli tal-interstizzju*, urġenza biex tghaddi l-awrina |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | <u>Mhux komuni</u> Disfunzjoni erettili |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | <u>Komuni</u> Edima <u>Mhux komuni</u> Gheja, ugigh fis-sider, skumdità fis-sider <u>Rari</u> Ghatx |
| Investigazzjonijiet | <u>Mhux komuni</u> Żjieda ta' amylase fid-dem, tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-ghadd tal-WBC, tnaqqis fl-ghadd tal-limfoċiti, żjieda tal-kreatinina fid-dem, tnaqqis fl-emoglobina, żjieda tal-urea fid-dem, żjieda tat-triglicerajds fid-dem, żjieda tal-kolesterol fid-dem, tnaqqis tal-hematokrit, żjieda tal-lactate dehydrogenase fid-dem, jizzied il-potassium fid-dem <u>Rari</u> Żjieda tal-glucose fid-dem, jittawwal il-hin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-ghadd taċ-ċelluli homor fid-dem, żjieda tal-alkaline phosphatase fid-dem, żjieda fil-creatine phosphokinase fid-dem* |

- * Reazzjonijiet avversi ġejjin minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq
- ** Dijarea mhux infettiva li tohroġ mal-kura u testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied fl-istudji tal-Fażi 3 kombinati huma aktar frekwenti f'pazjenti kkurati fl-istess waqt b'colchicine
- *** Ara sezzjoni 5.1 għall-frekwenzi tal-aggravar tal-gotta fl-istudji kontrollati randomized ta' Fażi 3 individwali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Reazzjonijiet rari u serji għal febuxostat, inkluża Sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika u ta' reazzjoni/xokk anafilattiku, sehew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika huma karatterizzati minn raxxijiet tal-ġilda li javvanzaw, assoċjati ma' bzieżaq jew feriti fil-mukuża u irritazzjoni fl-ghajn. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal febuxostat jistgħu jiġu assoċjati mas-sintomi li ġejjin: reazzjonijiet tal-ġilda karatterizzata b'eruzzjoni ta' infiltrazzjoni makulopapulari, raxxijiet mal-ġisem kollu jew bi qxur, iżda wkoll feriti fil-ġilda, edima fil-wieċ, deni, anormalitajiet tad-demem bħal tromboċitopenija u eosinofilja, u l-involviment ta' wiehed jew aktar organi (fwied u kliewi inkluża nefrite fit-tubuli tal-interstizzju) (ara sezzjoni 4.4).

Aggravar tal-gotta kien osservat b'mod komuni fi żmien qasir wara li bdiet il-kura u waqt l-ewwel xhur. Wara dan, il-frekwenza tal-aggravar tal-gotta tonqos maż-żmien. Il-profilassi tal-aggravar tal-gotta hija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Pazjenti b'doża eċċessiva għandhom jiġu mmaniġġjati b'kura sintomatika u ta' support.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjoni kontra l-gotta, preparazzjonijiet li jinibixxu l-produttjoni ta' uric acid, Kodiċi ATC: M04AA03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Uric acid huwa l-prodott finali tal-metaboliżmu ta' purine fil-bnedmin u huwa generat fil-kaskata ta' hypoxanthine → xanthine → uric acid. Iż-żewġ passi fit-trasformazzjonijiet ta' hawn fuq huma katalizzati minn xanthine oxidase (XO). Febuxostat huwa derivattiv ta' 2-arylthiazole li jilhaq l-effett terapewtiku tiegħu li jnaqqas il-uric acid fis-serum billi jinibixxi b'mod selettiv lil XO. Febuxostat huwa inibitur qawwi, mhux purine u selettiv ta' XO (NP-SIXO) b'valur Ki ta' inibizzjoni *in vitro* inqas minn nanomolar wiehed. Febuxostat intwera li jinibixxi b'mod qawwi kemm il-forma ossidata kif ukoll dik ridotta ta' XO. F'koncentrazzjonijiet terapewtiċi febuxostat ma jinibixxix enzimi oħra involuti fil-metaboliżmu ta' purine jew ta' pyrimidine, jiġifieri, guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase jew purine nucleoside phosphorylase.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' febuxostat intweriet f'tlett studji pivotali ta' Fazi 3 (iż-żewġ studji pivotali APEX u FACT, u l-istudju ieħor addizzjonali CONFIRMS deskritti hawn taħt) li twettqgħu f'4101 pazjent b'iperuricimja u gotta. F'kull studju pivotali ta' Fazi 3, febuxostat wera hila superjuri biex ibaxxi u jżomm il-livelli ta' uric acid fis-serum meta mqabbel ma' allopurinol. Il-fini ewlieni tal-effikaċja fl-istudji APEX u FACT kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom l-aħħar 3 livelli ta' kull xahar ta' uric acid fis-serum < 6.0 mg/dL (357 µmol/L). L-istudju addizzjonali ta' Fazi 3 CONFIRMS, li r-riżultati tiegħu saru disponibbli wara li l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' febuxostat inharġet għall-ewwel darba, il-fini ewlieni tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom livell ta' urate fis-serum < 6.0 mg/dL fl-ewwel żjara. F'dawn l-istudji ma kienux inkluzi pazjenti bi trapjant tal-organi (ara sezzjoni 4.2).

Studju APEX: L-Istudju tal-Effikaċja Kkontrollat b'Allopurinol u bil-Plaċebo ta' Febuxostat (APEX) kien studju ta' 28 ġimgħa, ta' Fazi 3, randomised, double-blind u multicenter. Elf u tnejn u sebghin (1072) pazjent kienu randomised: plaċebo (n=134), febuxostat 80 mg QD (n=267), febuxostat 120 mg QD (n=269), febuxostat 240 mg QD (n=134) jew allopurinol (300 mg QD [n=258] għall-pazjenti b'linja bażi ta' kreatinina fis-serum ≤1.5 mg/dL jew 100 mg QD [n=10] għall-pazjenti b'linja bażi ta' kreatinina fis-serum >1.5 mg/dL u ≤2.0 mg/dL). Mitejn u erbghin mg ta' febuxostat (darbtejn l-ogħla doża rrakkomandata) intużat bħala doża ta' valutazzjoni tas-sigurtà.

L-istudju APEX wera superjorità statistikament sinifikanti taż-żewġ gruppi ta' kura ta' febuxostat 80 mg QD u ta' febuxostat 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' dozi konvenzjonali ta' allopurinol 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), biex inaqqsu l-sUA taħt 6 mg/dL (357 µmol/L) (ara Tabella 2 u Figura 1).

Studju FACT: L-Istudju ta' Febuxostat Ikkontrollat b'Allopurinol (FACT) kien studju ta' 52 ġimgħa, ta' Fazi 3, randomised, double-blind u multicenter. Seba' mija u sittin (760) pazjent kienu randomised: febuxostat 80 mg QD (n=256), febuxostat C 120 mg QD (n=251), jew allopurinol 300 mg QD (n=253).

L-istudju FACT wera superjorità statistikament sinifikanti taż-żewġ gruppi ta' kura ta' febuxostat 80 mg u ta' febuxostat 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' doża konvenzjonali ta' allopurinol 300 mg, biex inaqqsu u jżommu l-sUA taħt 6 mg/dL (357 µmol/L).

Tabella 2 tiġbor ir-riżultati tal-mira primarja tal-effikaċja:

Tabella 2
Proporzjon ta' Pazjenti b'Livelli ta' Uric Acid fis-Serum <6.0 mg/dL (357µmol/L) L-Aħħar Tliet Żjajar ta' Kull Xahar

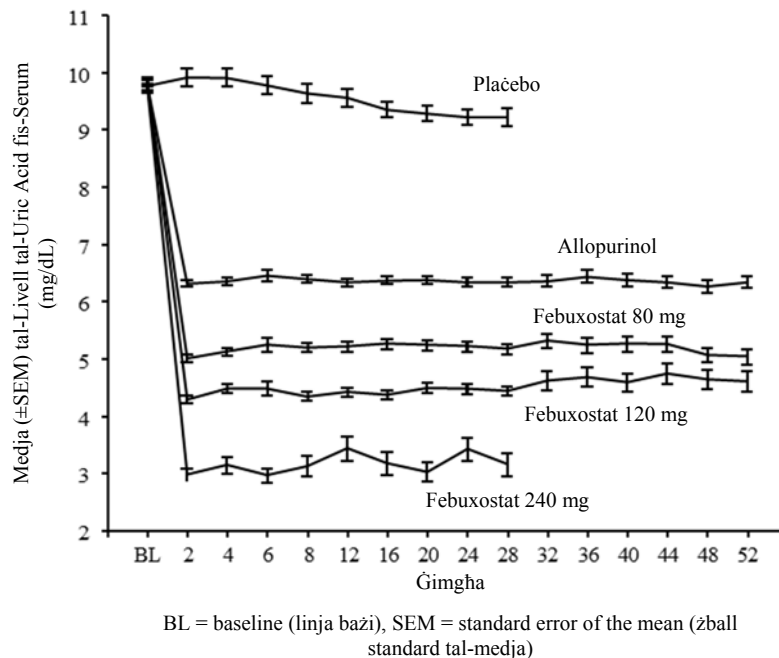
| Studju | Febuxostat 80 mg QD | Febuxostat 120 mg QD | Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹ |
|---------------------|---------------------|----------------------|--|
| APEX (28 ġimgħa) | 48%* (n=262) | 65%*.* (n=269) | 22% (n=268) |
| FACT (52 ġimgħa) | 53%* (n=255) | 62%* (n=250) | 21% (n=251) |
| Riżultati Kombinati | 51%* (n=517) | 63%*.* (n=519) | 22% (n=519) |

¹ riżultati minn individwi li rċievew 100 mg QD (n=10; pazjenti bi kreatinina fis-serum >1.5 u ≤2.0 mg/dL) jew 300 mg QD (n=509) ingabru għall-analizi.

* p < 0.001 vs allopurinol, # p < 0.001 vs 80 mg

Il-hila ta' febuxostat biex ibaxxi l-livelli ta' uric acid fis-serum kienet immedjata u persistenti. Tnaqqis fil-livell ta' uric acid fis-serum għal <6.0 mg/dL (357 µmol/L) kien innutat maż-żjara ta' Ġimgħa 2 u kien miżmum tul il-kura. Il-livelli medji ta' uric acid fis-serum tul iż-żmien għal kull grupp ta' kura miż-żewġ studji piviali ta' Fazi 3 huma murija f'Figura 1.

Figura 1 Livelli Medji Kombinati ta' Uric Acid fis-Serum fl-Istudji Piviali ta' Fazi 3



Nota: 509 pazjent irċieview allopurinol 300 mg QD; 10 pazjenti bi kreatinina fis-serum >1.5 u ≤ 2.0 mg/dL kienu dożati b'100 mg QD. (10 pazjenti minn 268 fl-istudju APEX).

Intużat 240 mg febuxostat biex tiġi vvalutata s-sigurtà ta' febuxostat f' doża d-doppju tal-ogħla doża rakkomandata.

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fazi 3, randomized, kontrollat, ta' 26-ġimgħa biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' febuxostat 40 mg u 80 mg, meta mqabbel ma' allopurinol 300 mg jew 200 mg, f' pazjenti bil-gotta u iperuricemija. Elfejn mitejn u disgħa u sittin (2269) pazjent kienu mgħażulin għall-għarrieda: febuxostat 40 mg QD (n=757), febuxostat 80 mg QD (n=756), jew allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Mill-anqas 65% tal-pazjenti kellhom indeboliment renali hafif-moderat (bi tnehhija tal-kreatinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obligatorju fuq il-perijodu ta' 26-ġimgħa.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' urate fis-serum ta' < 6.0 mg/dL (357 µmol/L) fl-aħħar żjara, kien 45% għal 40 mg febuxostat, 67% għal febuxostat 80 mg u 42% għal allopurinol 300/200 mg, rispettivament.

Il-mira primarja fis-sottogrupp ta' pazjenti b'indeboliment renali

L-Istudju APEX ivvaluta l-effikaċja f'40 pazjent b'indeboliment renali (i.e., linja bażi tal-kreatinina fis-serum > 1.5 mg/dL u ≤2.0 mg/dL). Għall-individwi b'indeboliment renali li kienu randomised għal allopurinol, id-doża kienet mgħollija sa 100 mg QD. Febuxostat lahaq il-mira primarja tal-effikaċja f'44% (80 mgQD), 45% (120 mg QD), u 60% (240 mg QD) tal-pazjenti meta mqabbel ma' 0% fil-gruppi ta' allopurinol 100 mg QD u tal-plaċebo.

Ma kien hemm l-ebda differenza ta' sinifikanza klinika fil-percentwali ta' tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' uric acid fis-serum f'individwi b'saħħithom irrISPETTIVAMENT mill-funzjoni tal-kliewi tagħhom (58 % fil-grupp b'funzjoni tal-kliewi normali u 55% fil-grupp b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-kliewi).

Analizi f'pazjenti bil-gotta u indeboliment tal-kliewi kien definit b'mod retrospettiv fl-istudju CONFIRMS, u wera li febuxostat kien aktar effikaċji b'mod sinifikanti biex ibaxxi l-livelli ta' urate fis-serum għal < 6 mg/dL meta mqabbel ma' allopurinol 300 mg/200 mg f'pazjenti li kellhom gotta b'indeboliment renali ħafif għal moderat (65% tal-pazjenti studjati).

Il-mira primarja fis-sottogrupp ta' pazjenti b'sUA ≥ 10 mg/dL

Madwar 40% tal-pazjenti (APEX u FACT kombinati) kellhom linja bażi ta' sUA ta' ≥ 10 mg/dL. F'dan is-sottogrupp febuxostat lahaq l-mira primarja tal-effikaċja (sUA < 6.0 mg/dL fl-aħħar 3 żjajar) f'41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD), u 66% (240 mg QD) tal-pazjenti meta mqabbel ma' 9% fil-grupp ta' allopurinol 300 mg/100 mg QD u 0 % fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudju CONFIRMS, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-fini ewlieni tal-effikaċja (sUA < 6.0 mg/dL fl-aħħar żjara) għall-pazjenti b'livell ta' urate fis-serum mal-linja bażi ta' ≥ 10 mg/dL ikkurati b'febuxostat 40 mg QD kien 27% (66/249), b'febuxostat 80 mg QD 49% (125/254) u b'allopurinol 300 mg/200 mg QD 31% (72/230), rispettivament.

Riżultati Kliniċi: proporzjon ta' pazjenti li kellhom bżonn kura għall-irkadar tal-gotta

L-istudju APEX: Waqt il-perijodu ta' 8-ġimġhat ta' profilassi, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'120 mg febuxostat (36%) kienu jehtieġu kura għall-aggravar tal-gotta meta mqabbla ma' febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) u plaċebo (20%). L-aggravar żdied wara l-perijodu ta' profilassi u maż-żmien tbaxxa bil-mod. Bejn 46% u 55% tal-individwi irċievew kura għall-ggravar tal-gotta minn Ġimġha 8 u Ġimġha 28. L-aggravar tal-gotta fl-aħħar 4 ġimġhat tal-istudju (Ġimġhat 24-28) deher fi 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) u 20% (plaċebo) tal-individwi.

Studju FACT: Waqt il-perijodu ta' 8 ġimġhat ta' profilassi, proporzjon akbar ta' individwi fil-grupp ta' kura b'febuxostat 120 mg (36%) kellhom bżonn kura għall-aggravar tal-gotta meta mqabbla mal-gruppi ta' kura b' febuxostat 80 mg (22%) u allopurinol 300 mg (21%). Wara perijodu ta' profilassi ta' 8 ġimġhat, il-frekwenzi tal-aggravar żdiedu u biż-żmien naqsu bil-mod (64% u 70% tal-individwi irċievew kura għall-aggravar tal-gotta minn Ġimġha 8-52). L-aggravar tal-gotta waqt l-aħħar 4 ġimġhat (Ġimġhat 49-52) deher f'6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) u 11% (allopurinol 300 mg) tal-individwi.

Il-proporzjon ta' individwi li kellhom bżonn kura għall-irkadar tal-gotta (Studju APEX u FACT) kien numerikament aktar baxx fil-gruppi li laħqu livell medju ta' urate fis-serum wara l-linja bażi ta' <6.0 mg/dL, <5.0 mg/dL, jew <4.0 mg/dL meta mqabbel mal-grupp li lahaq livell medju ta' urate fis-serum wara l-linja bażi ta' ≥6.0 mg/dL waqt l-aħħar 32 ġimġha tal-perjodu ta' kura (intervalli Ġimġha 20-Ġimġha 24 sa Ġimġha 49 - 52).

Waqt l-istudju CONFIRMS, il-perċentwali tal-pazjenti li kellhom bżonn kura għall-aggravar tal-gotta (Jum 1 sa Xahar 6) kienu 31% u 25% tal-gruppi fuq febuxostat 80 mg u allopurinol, rispettivament. Ma kienx hemm differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bżonn kura għall-aggravar tal-gotta bejn il-gruppi ta' kura fuq febuxostat 80 mg u 40 mg.

Studji ta' estenzjoni fit-tul open label

Studju EXCEL (C02-021): L-istudju EXCEL kien studju ta' sigurtà ta' estenzjoni ikkontrollat b'allopurinol, randomized, multiċentriku, open label ta' Fazi 3 li dam 3 snin għall-pazjenti li kienu temmew l-istudji pivaliti ta' Fazi 3 (APEX jew FACT). Totali ta' 1086 pazjent kienu ingaġġati: Febuxostat 80 mg QD (n=649), febuxostat 120 mg QD (n=292) u allopurinol 300mg/100mg QD (n=145). Madwar 69% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn bidla biex jiksbu l-aħħar kura stabbli. Pazjenti li kellhom 3 livelli sUA >6.0 mg/dL kienu rtirati.

Livelli ta' urate fis-serum inżammu maż-żmien (i.e. 91% u 93% tal-pazjenti fuq il-kura inizzjali b'febuxostat 80 mg u 120 mg, rispettivament, kellhom sUA <6 mg/dL f'Xahar 36).

Tlett snin ta' tagħrif wera tnaqqis fl-inċidenza tal-aggravar tal-gotta, b'inqas minn 4 % tal-pazjenti jinhtieġu kura għall-aggravar (i.e. aktar minn 96 % tal-pazjenti ma kellhomx bżonn kura għal rikduta) f'Xahar 16-24 u ma' Xahar 30-36.

46% u 38% tal-pazjenti fuq il-kura finali stabbli ta' febuxostat 80 jew 120 mg QD, rispettivament, irrizultaw għal fejqan komplut tat-tofus palpabbli mill-linja bażi fl-Aħħar Żjara.

L-istudju FOCUS (TMX-01-005) kien studju ta' 5 snin ta' Fazi 2, open-label, multicentriku, ta' estenzjoni dwar is-sigurtà għall-pazjenti li kienu temmew l-istudju TMX-00-004 ta' 4 gimgħat b'febuxostat b'dużagġ double blind.

116 pazjent kienu ngaġġati u rċieview febuxostat 80 mg QD fil-bidu. 62% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn tibdil fid-doża biex iżommu sUA <6 mg/dL u 38% tal-pazjenti kellhom bżonn tibdil fid-doża biex jiksbu doża stabbli finali.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' urate fis-serum ta' <6.0 mg/dL (357 µmol/L) fl-aħħar żjara kien akbar minn 80% (81-100%) ma' kull doża ta' febuxostat.

Waqf l-istudji kliniċi ta' fażi 3, kienu osservati anormalitajiet ħfief fit-test tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti kkurati b'febuxostat (5.0%). Dawn ir-rati kienu simili għar-rati rrapportati b'allopurinol (4.2%) (ara sezzjoni 4.4). Kienu osservati valuri miżjuda ta' TSH (>5.5 µIU/mL) f'pazjenti fuq kura fit-tul b'febuxostat (5.5%) u f'pazjenti b'allopurinol (5.8%) fl-istudji ta' estenzjoni open label fit-tul (ara sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'individwi b'saħħithom, konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) u l-erġa taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u l-hin (AUC) ta' febuxostat żdiedu f' mod proporzjonali mad-doża wara doża waħda u doži multipli ta' 10 mg sa 120 mg. Għal doži bejn 120 mg u 300 mg, kienet osservata żjieda fl-AUC iktar milli proporzjonali mad-doża għal febuxostat. M'hemmx akkumulazzjoni notevoli meta doži ta' 10 mg sa 240 mg jingħataw kull 24 siegħa. Febuxostat għandu medja tal-*half-life* terminali tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' madwar 5 sa 8 sigħat.

Saru analiżi tal-farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni f'211-il pazjent b'iperuricimja u gotta, kkurati b'febuxostat 40-240 mg QD. Ġeneralment, il-parametri farmakokinetiċi ta' febuxostat stmati minn dawn l-analiżi huma konsistenti ma' dawk miksuba minn individwi b'saħħithom, u dan jindika li individwi b'saħħithom huma rappreżentattivi għall-valutazzjoni farmakokinetika / farmakodinamika fil-popolazzjoni ta' pazjenti bil-gotta.

Assorbiment

Febuxostat huwa assorbit malajr (t_{max} ta' 1.0-1.5 h) u tajjeb (mill-inqas 84%). Wara doża waħda jew doži multipli orali kuljum ta' 80 u 120 mg, C_{max} ikun madwar 2.8-3.2 µg/mL, u 5.0-5.3 µg/mL, rispettivament. Il-biodisponibilità assoluta tal-formulazzjoni tal-pillola ta' febuxostat ma gietx studjata.

Wara doži orali mutlipli ta' 80 mg darba kuljum jew doża waħda ta' 120 mg ma' ikla b'ħafna xaħam, kien hemm tnaqqis ta' 49% u ta' 38% f' C_{max} u tnaqqis ta' 18% u 16% fl-AUC, rispettivament. Izda ma kienet osservata l-ebda bidla ta' sinifikanza klinika fil-perċentwali ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' uric acid fis-serum fejn gie ttestjat (doża multipla ta' 80 mg). Għalhekk, febuxostat jista' jittiehed mingħajr każ tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat stabbli (V_{ss}/F) ta' febuxostat ivarja minn 29 sa 75 l wara doži orali ta' 10-300 mg. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma ta' febuxostat huwa madwar 99.2%, (primarjament ma' albumin), u huwa kostanti fuq il-firxa ta' konċentrazzjoni miksuba b'doži ta' 80 u 120 mg. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma tal-metaboliti attivi jvarja minn madwar 82% sa 91%.

Bijotrasformazzjoni

Febuxostat huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' konjugazzjoni permezz tas-sistema tal-enzima uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) u ta' ossidazzjoni permezz tas-sistema tač-ċitokromju P450 (CYP). Ġew identifikati erba' metaboliti hydroxyl farmakologikament attivi, li minnhom tlieta sehhew fil-plazma tal-bnedmin. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied uman urew li dawk il-metaboliti ossidattivi ġew iffurmati primarjament minn CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 jew CYP2C9 u febuxostat glucuronide kien iffurmat primarjament minn UGT 1A1, 1A8, u 1A9

Eliminazzjoni

Febuxostat huwa eliminat kemm mir-rota epatika kif ukoll mir-rota renali. Wara doża orali ta' 80 mg ta' febuxostat tikkettjat b'¹⁴C, madwar 49% tad-doża kienet irkuprata fl-awrina bhala febuxostat mhux mibdul (3%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (30%), il-metaboliti ossidattivi maghrufa tieghu u l-konjugati taghhom (13%), u metaboliti mhux maghrufa ohra (3%). Barra mit-tnehhija fl-awrina, madwar 45% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar bhala febuxostat mhux mibdul (12%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (1%), il-metaboliti ossidattivi maghrufa tieghu u l-konjugati taghhom (25%), u metaboliti mhux maghrufa ohra (7%).

Indeboliment renali

Wara doži multipli ta' 80 mg ta' febuxostat f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderata jew severa, C_{max} ta' febuxostat ma nbidilx, relattivament għall-individwi b'funzjoni renali normali. L-AUC totali medja ta' febuxostat ždiedet b'madwar 1.8 darbiet minn 7.5 µg·h/mL fil-grupp b'funzjoni renali normali għal 13.2 µg·h/mL fil-grupp b'indeboliment renali severi. C_{max} u l-AUC tal-metaboliti attivi ždiedu sa darbejn u 4 darbiet, rispettivament. Izda, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat.

Indeboliment epatiku

Wara doži multipli ta' 80 mg ta' febuxostat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), C_{max} u l-AUC ta' febuxostat u l-metaboliti tieghu ma nbidlux b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni epatika normali. Ma twettqux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C).

Età

Ma kienu osservati l-ebda tibdiliet sinifikanti fl-AUC ta' febuxostat jew tal-metaboliti tieghu wara doži orali multipli ta' febuxostat fl-anzjani kif imqabbel ma' individwi b'sahhithom iżgħar.

Sess

Wara doži orali multipli ta' febuxostat, C_{max} u l-AUC kienu 24% u 12% oġhla fin-nisa milli fl-irġiel, rispettivament. Madankollu, C_{max} u l-AUC ikkoreġuti għall-piż kienu simili bejn is-sessi. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ bbażat fuq is-sess.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem.

Immodellar farmakokinetiku u simulazzjoni farmakokinetika ta' dejta mill-firien tindika li, meta jinghata flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għal 20% jew anqas tad-doża li kienet ġiet ordnata qabel sabiex jiġu evitati effetti ematologiċi possibbli (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Karċinogeniċità, mutaġenesi, indeboliment fil-fertilità

F'firien maskili, żjieda statistikament sinifikanti fit-tumuri tal-bużżieqa tal-awrina (papilloma taċ-ċellula transitorja u karċinoma) nstabt biss f'assoċjazzjoni ma' kalkuli ta' xanthine fil-grupp b'doża għolja, ta' madwar 11-il darba l-esponiment uman. Ma kienx hemm żjieda sinifikanti fl-ebda tip ta' tumor ieħor fil-grieden jew firien maskili jew femminili. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati konsekwenza tal-metabolizmu ta' purine u tal-kompożizzjoni tal-awrina speċifiċi għall-ispeċi u tal-ebda rilevanza għall-użu kliniku.

Sensiela ta' testijiet stàndard għall-ġenotossicità ma wrew l-ebda effetti ġenotossiċi rilevanti bioloġikament għal febuxostat.

Febuxostat f'dozi orali sa 48 mg/kg/kuljum instab li ma għandu l-ebda effetti fuq il-fertilità u l-hila riproduttiva ta' firien maskili u femminili.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità, effetti teratoġeniċi, jew hsara lill-fetu minhabba febuxostat. Kien hemm tossicità fl-omm b'doża għolja flimkien ma' tnaqqis fl-indiċi tal-ftim u żvilupp imnaqqas tal-frieħ fil-firien f'madwar 4.3 darbiet l-esponiment uman. Studji teratoġeniċi, li twettqu f'firien tqal f'madwar 4.3 darbiet u fi fniek tqal f'madwar 13-il darba l-esponiment uman ma wrew l-ebda effetti teratoġeniċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal hydrated silica
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone
Talc

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Titanium dioxide(E171)
Ethylcellulose
Iron oxide isfar (E172)
Triacetin
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Għall-fliexken: Wara li tiftahhom għall-ewwel darba, użahom fi żmien 180 jum

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji (PVC/oPA/Alu)/Alu (dessikant integrat) ta' 14, 28, 84 Pillola, folji bil-kalendarju ta' 28, 84 Pillola u folji perforati b'doża waħda ta' 28 × 1 Pillola.

Folji (PVC/oPA/Alu)/Alu ta' 14, 28, 84 pillola, folji bil-kalendarju ta' 28 pillola u folji perforati b'doża waħda ta' 28 × 1 pillola u pakketti multipli ta' 84 (2 pakketti ta' 42) pillola.

Flixkun tal-HDPE b'għatu bil-kamini tal-polypropylene (PP) b'dessikant li jkun fih 28 jew 84 Pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 120 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg ta' febuxostat.

Eċċipjent b'effett magħruf

Eċċipjenti: Kull pillola fiha 354.0 mg ta' lactose

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra, b'forma ta' kapsula, bikonvessa, b'daq ta' madwar 18 × 8 mm, imnaqqxa b'M fuq naha wahda tal-pillola, u FX4 fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Febuxostat Mylan huwa indikat għal trattament ta' iperuricimja kronika f'kundizzjonijiet fejn diġà seħħet depożizzjoni ta' urate (inkluż passat, jew preżenza ta' artrite tofus u/jew tal-gotta).

Febuxostat Mylan huwa indikat għal prevenzjoni u trattament ta' iperuricemija f'pazjenti adulti fuq kimoterapija għal malinni ematoloġiċi f'riskju intermedjarju sa għoli ta' Sindrome ta' Lisi ta' Tumor (Tumor Lysis Syndrome, TLS).

Febuxostat Mylan huwa indikat fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Gotta

Id-doża orali rakkomandata ta' Febuxostat Mylan hija 80 mg darba kuljum mingħajr każ tal-ikel. Jekk wara 2-4 ġimgħat il-uric acid fis-serum ikun > 6 mg/dL (357 μmol/L), jista' jiġi kkunsidrat Febuxostat Mylan 120 mg darba kuljum.

Febuxostat Mylan jaħdem malajr bizżejjed biex jippermetti li jerga jsir test tal-uric acid fis-serum wara ġimgħatejn. Il-mira terapewtika hija li l-uric acid fis-serum jitnaqqas u jinżamm taħt 6 mg/dL (357 μmol/L).

Profilassi għall-irkadar tal-gotta hija rakkomandata għal tal-inqas 6 xhur (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome tal-Lisi tat-Tumor

Id-doża orali rakkomandata ta' Febuxostat Mylan hi 120 mg darba kuljum mingħajr ma jitqies l-ikel. Febuxostat Mylan għandu jinbada jumejn qabel il-bidu ta' terapija ċitotossika u jitkompla għal mill-inqas 7 ijiem: madanakollu t-trattament jista' jiġi mtawwal għal 9 ijiem skont it-tal-kimoterapija fuq ġudizzju mediku.

Anzjani

M'hemmx b'zonn ta' tibdil tad-doża fl-anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-effikaċja u s-sigurtà ma ġewx stmati għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija ta' krejatinina <30 mL/min, ara sezzjoni 5.2).

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti b'insuffiċjenza renali ħafifa jew moderata.

Indeboliment epatiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' febuxostat ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh Klassi Ċ).

Gotta: Id-dożaġġ irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif huwa 80 mg. Huwa disponibbli tagħrif limitat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat.

Is-Sindrome tal-Lisi tat-Tumur: fil-prova ewlenija ta' Fazi III (FLORENCE) kienu l-individwi b'insuffiċjenza epatika severa biss li kienu esklużi mill-partecipazzjoni fil-prova. L-ebda aġġustament fid-doża ma kien meħtieġ għal pazjenti arwolati abbażi ta' funzjoni epatika.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' febuxostat fit-tfal taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Febuxostat Mylan għandu jittiehed mill-halq u jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 (ara wkoll sezzjoni 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi kardjovaskulari

Kura ta' iperuriċimja kronika

Kura b'febuxostat f'pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb jew b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva mhux irrakkomandata.

Frekwenza numerikament akbar ta' episodji APTC kardjovaskulari irrappurtati mill-investigatur (fini definiti mill-Kollaborazzjoni tat-Trijalisti Kontra l-Plejlits (APTC) li kienu jinkludu mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali) dehru fil-grupp totali fuq febuxostat meta mqabbla mal-grupp fuq allopurinol fl-istudji APEX u FACT (1.3 vs 0.3 episodji f'kull 100 Snin ta' Pazjent (Pys)), iżda mhux fl-istudju CONFIRMS (ara sezzjoni 5.1 għall-karatteristiċi dettaljati tal-istudji). Il-frekwenzi ta' episodji APTC kardjovaskulari irrappurtati mill-investigatur fl-istudji ta' Fazi 3 kombinati (studji APEX, FACT u CONFIRMS) kienu 0.7 kontra 0.6 episodju kull 100 PYs. Fl-istudji estiżi għal tul ta' żmien, il-frekwenzi tal-episodji APTC irrappurtati mill-investigatur kienu 1.2 u 0.6 episodji f'kull 100 PYs għal febuxostat u allopurinol, rispettivament. Ma nstabux differenzi statistikament sinifikanti u ma gietx stabbilita relazzjoni li febuxostat seta' ikkawżhom. Fatturi ta' riskju li ġew identifikati fost dawn il-pazjenti kienu mard aterosklerotiku fil-pasat mediku u/jew infart mijokardijaku, jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

Prevenzjoni u kura ta' pazjenti b' iperuricimja f'riskju tas-Sindrome tal-Lisi tat-Tumur

Pazjenti fuq kimoterapija għal malinni ematoloġiċi f'riskju intermedjarju sa għoli ta' Sindrome ta' Lisi ta' Tumur ikkurati b'febuxostat għandhom jkollhom sorveljazzjoni kardjoloġika kif klinikament xieraq.

Allergija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

Rapporti rari hafna ta' reazzjonijiet serji ta' allergija/sensittività eċċessiva, inkluża s-Sindrome Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, li kienu ta' theddida għall-hajja u reazzjoni anafilattika akuta/ xokk, kienu miġbura waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fil-parti l-kbira tal-kazijiet, dawn ir-reazzjonijiet sehhew waqt l-ewwel xahar ta' terapija b'febuxostat. Xi whud minn dawn, iżda mhux il-pazjenti kollha irrappurtaw indeboliment renali u/jew sensittività eċċessiva għal allopurinol fil-passat. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) kienu assoċjati ma' deni, involviment ematoloġiku, renali jew epatiku f'xi kazijiet.

Il-pazjenti għandhom jiġu avzati dwar is-sinjali u s-sintomi u jkunu monitorati mill-qrib għas-sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi/sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.8). Il-kura b'febuxostat għandha titwaqqaf minnufih jekk reazzjonijiet serji ta' allergija/sensittività eċċessiva, inkluża Sindrome ta' Stevens-Johnson, jsehhu peress li t-twaqqif bikri huwa assoċjat ma' pronjosi aħjar. Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjonijiet allergiċi/sensittività eċċessiva inkluża Sindrome ta' Stevens-Johnson u reazzjoni anafilattika akuta/xokk, febuxostat m'għandux jerga jinbeda f'dan il-pazjent fi kwalunkwe mument.

Attakki ta' gotta akuta (aggravar tal-gotta)

Kura b'febuxostat m'għandiex tinbeda qabel jgħaddi għal kollox attakk akut tal-gotta. Jista' jsehħ irkadar tal-gotta waqt il-bidu tal-kura minhabba tibdil fil-livelli ta' uric acid fis-serum li jwassal għal mobilizzazzjoni ta' urate mid-depożiti fit-tessut (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Fil-bidu tal-kura b'febuxostat hija rrakkomandata profilassi tal-irkadar b'NSAID jew colchicine għal tal-inqas 6 xhur (ara sezzjoni 4.2).

Jekk ikun hemm irkadar tal-gotta waqt kura b'febuxostat, dan m'għandux jitwaqqaf. Irkadar tal-gotta għandu jiġi mmaniġġjat fl-istess hin kif ikun jixraq għall-pazjent individwali. Kura kontinwa b'febuxostat tnaqqas il-frekwenza u l-intensità tal-irkadar tal-gotta.

Depożizzjoni ta' xanthine

F'pazjenti li għandhom ir-rata ta' formazzjoni ta' urate għolja hafna (eż. mard malinn u l-kura tiegħu, sindrome Lesch-Nyhan) il-konċentrazzjoni assoluta ta' xanthine fl-awrina tista', f'kazijiet rari, tizdied biżżejjed biex thalli depożizzjoni fl-apparat tal-awrina. Din ma gietx osservata fl-istudju kliniku ewlieni b'febuxostat fis-Sindrome tal-Lisi tat-Tumur. Minhabba li ma kienx hemm esperjenza b'febuxostat, l-użu tiegħu f'pazjenti b'Sindrome ta' Lesch-Nyhan mhux irrakkomandat.

Mercaptopurine/azathioprine

L-użu ta' febuxostat mhux irrakkomandat f'pazjenti kkurati fl-istess waqt b'mercaptopurine/azathioprine minhabba li l-inibizzjoni ta' xanthine oxidase b'febuxostat tista' tikkawża zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' mercaptopurine/azathioprine fil-plażma li tista' twassal għal tossiċità severa. Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni fil-bnedmin.

Meta l-użu fl-istess waqt ma jkunx jista' jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis tad-doża ta' mercaptopurine/azathioprine. Abbażi ta' analiżi tad-dejta b'immudellar u simulazzjoni minn studju ta' qabel l-użu kliniku fil-firien, meta tinghata flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għall-20% jew anqas tad-doża li kienet giet ordnata qabel sabiex jiġu evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjoni 4.5 u 5.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u d-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha sussegwentement tiġi aġġustata abbażi tal-evalwazzjoni tar-rispons terapewtiku u l-bidu eventwali tal-effetti tossiċi.

Pazjenti li jirċievu trapjant ta' organu

Peress li ma kienx hemm esperjenza f'riċevituri ta' trapjant ta' organu, l-użu ta' febuxostat f'dawn il-pazjenti mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Theophylline

Meta febuxostat 80 mg u doża waħda ta' theophylline 400 mg ingħataw flimkien lill-individwi b'saħħithom ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika (ara sezzjoni 4.5). Febuxostat 80 mg jista' jintuża f'pazjenti kkurati fl-istess waqt ma' theophylline mingħajr ma jiżdied ir-riskju li joghlew l-livelli ta' theophylline fil-plażma. M'hemmx dejta għal febuxostat 120 mg.

Disturbi fil-fwied

Waqt studji kliniċi kombinati ta' fażi 3, kienu osservati anormalitajiet ħfief fit-test tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti kkurati b'febuxostat (5.0%). Huwa rrakkomandat test tal-funzjoni tal-fwied qabel il-bidu tat-terapija b'febuxostat u minn hemm 'il quddiem kull tant żmien, ibbażat fuq ġudizzju kliniku (ara sezzjoni 5.1).

Disturbi fit-tirojde

Fl-istudji ta' estensjoni, open label u fit-tul, kienet osservata żjieda fil-valuri ta' TSH (>5.5 µIU/mL) f'pazjenti fuq kura fit-tul b'febuxostat (5.5%). Attenzjoni hija meħtieġa meta febuxostat ikun użat f'pazjenti b'bidla fil-funzjoni tat-tirojde (ara sezzjoni 5.1).

Lactose

Pilloli febuxostat fihom lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza Lapp lactase, jew assorbiment hażin ta' glucose-galactase, m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Mercaptopurine/azathioprine

Fuq il-bażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' febuxostat fuq l-inibizzjoni ta' XO, l-użu fl-istess waqt mhux irrakkomandat. Inibizzjoni ta' XO minn febuxostat tista' tikkawża zieda tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-medicini li twassal għat-tossiċità. Ma sarux studji dwar interazzjonijiet tal-medicini b'febuxostat ma' medicini (ħlief għal theophylline) li jiġu metabolizzati b'XO fil-bnedmin. Analizi ta' mmudellar u simulazzjoni tad-dejta minn studju ta' qabel l-użu kliniku fil-firien tindika li, f'każ ta' għoti flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għall-20% jew anqas tad-doża li kienet ġiet ordnata qabel (ara sezzjoni 4.4 u 5.3).

Ma sarux studji ta' interazzjoni tal-medicini dwar febuxostat ma' kimoterapija ċitotossika oħra.

Fil-prova ewlenija tas-Sindrome tal-Lisi tat-Tumur febuxostat 120 mg kuljum kien mogħti lil pazjenti b'diversi programmi ta' kura kimoterapewtika, li jinkludu antikorpi monoklonali, mingħajr thassib dwar is-sigurtà. Madanakollu, ebda studju ta' interazzjoni bejn medicina u oħra ma twettaq, u interazzjonijiet possibbli ma xi medicina ċitotossika mogħtija fl-istess waqt ma tistax tiġi eskluza.

Rosiglitazone/sottostrati ta' CYP2C8

Intwera li febusostat huwa inibitur dgħajjed ta' CYP2C8 *in vitro*. Fi studju fuq individwi b'saħħithom, meta febusostat 120 mg ingħata QD ma' doża waħda orali ta' rosiglitazone ma kienx hemm effett fuq il-farmakokinetika ta' rosiglitazone u l-metabolu tiegħu N-desmethyl rosiglitazone, li juri li febusostat mhux inibitur tal-enzima CYP2C8 *in vitro*. Għalhekk, meta febusostat jingħata flimkien ma' rosiglitazone jew sottostrati oħra ta' CYP2C8 mhux mistenni li jkun hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal daww il-komposti.

Theophylline

Studju ta' interazzjoni b' febusostat f' individwi b'saħħithom twettaq sabiex jiġi evalwat jekk l-inibizzjoni ta' XO tistax tikkawża żjieda fil-livelli ta' theophylline li jiċċirkolaw hekk kif irrappurtat b' inibituri oħra ta' XO. Ir-riżultati tal-istudju wrew li meta febusostat 80 mg QD ingħata ma' doża waħda ta' theophylline 400 mg ma kienx hemm effett fuq il-farmakokinetika jew sigurtà ta' theophylline. Għalhekk l-ebda attenzjoni speċjali ma hija rrakkomandata meta febusostat 80 mg jingħata ma' theophylline. M'hemmx dejta għal febusostat 120 mg.

Naproxen u inibituri oħra tal-glukuronidazzjoni

Il-metaboliżmu ta' febusostat jiddependi fuq l-enzimi Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT). Prodotti mediċinali li jinibixxu l-glukuronidazzjoni, bħal NSAIDs u probenecid, teoretikament jistgħu jaffettwaw l-eliminazzjoni ta' febusostat. F' individwi b'saħħithom l-użu fl-istess waqt ta' febusostat u naproxen 250 mg darbtejn kuljum kien assoċjat ma' żjieda fl-esponiment ta' febusostat (C_{max} 28%, AUC 41% u $t_{1/2}$ 26%). Fi studji kliniċi l-użu ta' naproxen jew NSAIDs/inibituri Cox-2 oħra ma kien relatat mal-ebda żjieda ta' sinifikanza klinika fl-avvenimenti avversi.

Febusostat jista' jingħata flimkien ma' naproxen bl-ebda hteġa ta' aġġustament fid-doża ta' febusostat jew naproxen.

Indutturi tal-glukuronidazzjoni

Hemm possibiltà li ndutturi qawwi tal-enzimi UGT iwasslu għal żjieda fil-metaboliżmu u tnaqqis fl-effikaċja ta' febusostat. Għalhekk sorveljanza tal-uric acid fis-serum hija rrakkomandata gimgħa sa gimgħtejn wara l-bidu tal-kura b' induttur qawwi tal-glukuronidazzjoni. Bil-maqlub, waqfien tal-kura b' induttur tista' twassal għal żjieda fil-livelli ta' febusostat fil-plazma.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febusostat jista' jingħata flimkien ma' colchicine jew indometacin bl-ebda hteġa ta' aġġustament fid-doża ta' febusostat jew tas-sustanza attiva li qed tingħata fl-istess waqt.

L-ebda aġġustament fid-doża ta' febusostat ma hija neċessarja meta jingħata ma' hydrochlorothiazide.

L-ebda aġġustament fid-doża ta' warfarin ma hija neċessarja meta jingħata ma' febusostat. L-ghotja ta' febusostat (80 mg jew 120 mg darba kuljum) ma' warfarin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' warfarin f' individwi b'saħħithom. Anke l-INR u l-attività ta' Fattur VII ma ġewx effettwati meta ingħataw flimkien ma' febusostat.

Desipramine/substrati ta' CYP2D6

Intwera li febusostat huwa inibitur dgħajjed ta' CYP2D6 *in vitro*. Fi studju f' individwi b'saħħithom, 120 mg febusostat QD wassal għal żjieda medja ta' 22% fl-AUC ta' desipramine, substrat ta' CYP2D6 u dan jindika l-potenzjal ta' effett inibitorju dgħajjed ta' febusostat fuq l-enzima CYP2D6 *in vivo*. Għalhekk, l-ghoti ta' febusostat flimkien ma' substrati oħra ta' CYP2D6 mhux mistenni li jeħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal dawn is-sustanzi.

Antaċidi

It-tehid mill-halq fl-istess waqt ta' antaċidu li fih magnesium hydroxide u aluminium hydroxide intwera li jittardja l-assorbiment ta' febuxostat (madwar siegħa) u li jikkawża tnaqqis ta' 32% fis- C_{max} , iżda ma kien osservat l-ebda tibdil sinifikanti fl-AUC. Għalhekk, febuxostat jista' jittiehed mingħajr każ tal-użu ta' antaċidi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif minn numru limitat hafna ta' użu waqt it-tqala juri li m'hemm l-ebda effetti mhux mixtieqa ta' febuxostat fuq it-tqala jew fuq is-saħħa tal-fetu/tarbija tat-twelid. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Febuxostat m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk febuxostat jigix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew tneħħija ta' din is-sustanza attiva fil-halib tas-sider u żvilupp imnaqqas tal-frieħ li qed jerdghu. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Febuxostat m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fl-annimali, studji dwar is-sistema riproduttiva sa' 48 mg/kg/jum ma wrewx effetti avversi dipendenti mad-doża fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' febuxostat fuq il-fertilità tal-bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ngħas, sturdament, parastezija, u vista mċajpra kienu rrappurtati bl-użu ta' febuxostat. Pazjenti għandhom joqgħodu attenti qabel isuqu, ihaddmu magni jew jipparteċipaw f'attivitajiet perikolużi sakemm ikunu ċerti biżżejjed li febuxostat m'għandux effett avvers fuq il-hila.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni fi provi kliniċi (4,072 individwi ikkurati b'mill-anqas 10 mg sa' 300 mg) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti bil-gotta huma aggravar tal-gotta, anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, dijarea, tqalligh, ugiħ ta' ras, raxx, u edima. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu fil-parti l-kbira ħfief għal moderati fil-qawwa. Każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serja għal febuxostat, li ffit minnhom kienu assoċjati ma' sintomi sistemiċi, sehħew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) u rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) li sehħew f'pazjenti ikkurati b'febuxostat huma mniżżla hawn taħt. Il-frekwenzi huma bbazati fuq studji u esperjenzi wara li gie mqieghed fuq is-suq f'pazjenti bil-gotta.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji imniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi kombinati fil-Fazi 3 fl-istudji estiżi fit-tul u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bil-gotta.

| | |
|--|--|
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | <u>Rari</u> Panċitopenija, tromboċitopenija, agranuloċitozi* |
| Disturbi fis-sistema immuni | <u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika*, sensitività eċċessiva għall-medicina* |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja | <u>Mhux komuni</u> Żieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm |
| Disturbi fl-ghajnejn | <u>Rari</u> Vista mcajpra |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | <u>Komuni***</u> Aggravar tal-gotta <u>Mhux komuni</u> Dijabete mellitus, iperlipidemija, tnaqqis fl-aptit, zieda fil-piż <u>Rari</u> Tnaqqis fil-piż, zjieda fl-aptit, anoressija |
| Disturbi psikjatriċi | <u>Mhux komuni</u> Tnaqqis fil-libido, nuqqas ta' rqaq <u>Rari</u> Nervi |
| Disturbi fis-sistema nervuża | <u>Komuni</u> Ugħigh ta' ras <u>Mhux komuni</u> Sturdament, parastezija, emiparezi, ngħas, bidla fit-togħma, ipoesteżija, iposomija |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | <u>Rari</u> Tinnitus |
| Disturbi fil-qalb | <u>Mhux komuni</u> Fibrillazzjoni atrijali, palpitazzjonijiet, ECG anormali, blokk fil-fergħa tal-qabda tax-xellug (ara s-sezzjoni Sindrome tal-Lisi tat-Tumur), takikardja sinusali (ara sezzjoni Sindrome tal-Lisi tat-Tumur) |
| Disturbi vaskulari | <u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja, hmura fil-wiċċ, fwawar ta' shana, emorraġija (ara sezzjoni Sindrome tal-Lisi tat-Tumur) |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | <u>Mhux komuni</u> Qtugh ta' nifs, bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, sogħla |
| Disturbi gastro-intestinali | <u>Komuni</u> Dijarea**, tqalligh <u>Mhux komuni</u> Ugħigh addominali, nefha fl-addome marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, ħalq xott, dispepsja, stitikezza, purgar ta' spiss, gass, skomdità gastro-intestinali <u>Rari</u> Pankreatite, ulċera fil-ħalq |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | <u>Komuni</u> Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied** <u>Mhux komuni</u> Kolelitijasi <u>Rari</u> Epatite, suffeġra*, ġerha fil-fwied* |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | <u>Komuni</u> Raxx (inklużi għadd ta' tipi ta' raxx differenti irrappurtati b'frekwenzi aktar baxxi, ara hawn taħt) <u>Mhux komuni</u> Dermatite, urtikarja, ħakk, ġilda tiflef il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari <u>Rari</u> |

| | |
|--|---|
| | Nekrolisi epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, anġoedema*, reazzjoni għall-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici*, raxx mal-ġisem kollu (serju)*, ħmura, raxx bil-qxur, raxx follikulari, raxx vesikulari, raxx pustulari, raxx bil-ħakk*, raxx bi ħmura, raxx morbilliforme, alopecja, iperidrozi |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi | <u>Mhux komuni</u> Artralġja, artrite, mijalġja, bughawwieġ, djgħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, bursite <u>Rari</u> Rabdomajelosi*, ebusija tal-ġogi, ebusija muskolu-skelettrali |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | <u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza renali, nefrolitajasi, ematurja, pollakurja, protejnurja <u>Rari</u> Nefrite fit-tubuli tal-interstizzju*, urġenza biex tghaddi l-awrina |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | <u>Mhux komuni</u> Disfunzjoni erettili |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | <u>Komuni</u> Edima <u>Mhux komuni</u> Gheja, uġiġħ fis-sider, skumdità fis-sider <u>Rari</u> Għatx |
| Investigazzjonijiet | <u>Mhux komuni</u> Żjieda ta' amylase fid-demmm, tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-ġhadd tal-WBC, tnaqqis fl-ġhadd tal-limfoċiti, żjieda tal-kreatinina fid-demmm, tnaqqis fl-emoglobina, żjieda tal-urea fid-demmm, żjieda tat-triglicerajds fid-demmm, żjieda tal-kolesterol fid-demmm, tnaqqis tal-hematokrit, żjieda tal-lactate dehydrogenase fid-demmm, jizzied il-potassium fid-demmm <u>Rari</u> Żjieda tal-glucose fid-demmm, jittawwal il-ħin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-ġhadd taċ-ċelluli ħomor fid-demmm, żjieda tal-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm* |

* Reazzjonijiet avversi ġejjin minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

** Dijarea mhux infettiva li toħroġ mal-kura u testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied fl-istudji tal-Fażi 3 kombinati huma aktar frekwenti f' pazjenti kkurati fl-istess waqt b' colchicine

*** Ara sezzjoni 5.1 għall-frekwenzi tal-aggravar tal-gotta fl-istudji kontrollati randomized ta' Fażi 3 individwali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Reazzjonijiet rari u serji għal febuxostat, inkluża Sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika u ta' reazzjoni/xokk anafilattiku, sehħew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika huma karatterizzati minn raxxijiet tal-ġilda li javvanzaw, assoċjati ma' bzieġaq jew feriti fil-mukuża u irritazzjoni fl-ġhajj. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal febuxostat jistgħu jiġu assoċjati mas-sintomi li ġejjin: reazzjonijiet tal-ġilda karatterizzata b'eruzzjoni ta' infiltrazzjoni makulopapulari, raxxijiet mal-ġisem kollu jew bi qxur, iżda wkoll feriti fil-ġilda, edima fil-wiċċ, deni, anormalitajiet tad-demmm bħal trombocitopenija u eosinofilja, u l-involvement ta' wiehed jew aktar organi (fwied u kliewi inkluża nefrite fit-tubuli tal-interstizzju) (ara sezzjoni 4.4).

Aggravar tal-gotta kien osservat b' mod komuni fi żmien qasir wara li bdiet il-kura u waqt l-ewwel xhur. Wara dan, il-frekwenza tal-aggravar tal-gotta tonqos maż-żmien. Il-profilassi tal-aggravar tal-gotta hija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Sindrome tal-Lisi tat-Tumur

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fl-istudju każwali double-blind, ewlieni, ta' Fazi 3 FLORENCE (FLO-01) li qabel febuxostat ma' allopurinol (346 pazjent li kienu qed jieħdu kimoterapija għal malinni ematologiċi u f'riskju intermedju għal għoli ta' TLS, kienu biss 22 (6.4%) pazjent globali li esperjenzaw reazzjonijiet avversi, jiġifieri 11-il pazjent (6.4%) f'kull grupp ta' trattament. Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi kienu jew ħfief jew moderati.

Globalment, il-prova FLORENCE ma enfasizzatx xi thassib partikulari dwar is-sigurtà aktar mill-esperjenza preċedenti b'febuxostat fil-gotta, bl-eċċezzjoni tat-tliet reazzjonijiet avversi elenkati f'tabella 1.

Effetti kardijaċi:

Mhux komuni: blukkar tan-nervituri tal-ventrikolu xellugi, sinus takikardija.

Effetti vaskulari:

Mhux komuni: Emorragija

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Pazjenti b'doża eċċessiva għandhom jiġu mmaniġġjati b'kura sintomatika u ta' support.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjoni kontra l-gotta, preparazzjonijiet li jinibixxu l-produzzjoni ta' uric acid, Kodiċi ATC: M04AA03

Mekkanizmu ta' azzjoni

Uric acid huwa l-prodott finali tal-metaboliżmu ta' purine fil-bnedmin u huwa generat fil-kaskata ta' hypoxanthine → xanthine → uric acid. Iż-żewġ passi fit-trasformazzjonijiet ta' hawn fuq huma katalizzati minn xanthine oxidase (XO). Febuxostat huwa derivattiv ta' 2-arylthiazole li jilhaq l-effett terapewtiku tiegħu li jnaqqas il-uric acid fis-serum billi jinibixxi b'mod selettiv lil XO. Febuxostat huwa inibitur qawwi, mhux purine u selettiv ta' XO (NP-SIXO) b'valur K_i ta' inibizzjoni *in vitro* inqas minn nanomolar wieħed. Febuxostat intwera li jinibixxi b'mod qawwi kemm il-forma ossidata kif ukoll dik ridotta ta' XO. F'konċentrazzjonijiet terapewtiċi febuxostat ma jinibixxi enżimi ohra involuti fil-metaboliżmu ta' purine jew ta' pyrimidine, jiġifieri, guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase jew purine nucleoside phosphorylase.

Effikaċja klinika u sigurtà

Gotta

L-effikaċja ta' febuxostat intweriet f'tlett studji piviali ta' Fazi 3 (iż-żewġ studji piviali APEX u FACT, u l-istudju iehor addizzjonali CONFIRMS deskritti hawn taht) li twettqgħu f'4101 pazjent

b'iperuricimja u gotta. F'kull studju pivotali ta' Fazi 3, febuxostat wera hila superjuri biex ibaxxi u jzomm il-livelli ta' uric acid fis-serum meta mqabbel ma' allopurinol. Il-fini ewlieni tal-effikaċja fl-istudji APEX u FACT kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom l-ahhar 3 livelli ta' kull xahar ta' uric acid fis-serum < 6.0 mg/dL (357 µmol/L). L-istudju addizzjonali ta' Fazi 3 CONFIRMS, li r-riżultati tiegħu saru disponibbli wara li l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' febuxostat inharget għall-ewwel darba, il-fini ewlieni tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom livell ta' urate fis-serum < 6.0 mg/dL fl-ewwel żjara. F'dawn l-istudji ma kienux inkluzi pazjenti bi trapjant tal-organi (ara sezzjoni 4.2).

Studju APEX: L-Istudju tal-Effikaċja Kkontrollat b'Allopurinol u bil-Plaċebo ta' Febuxostat (APEX) kien studju ta' 28 ġimgħa, ta' Fazi 3, randomised, double-blind u multicenter. Elf u tnejn u sebghin (1072) pazjent kienu randomised: plaċebo (n=134), febuxostat 80 mg QD (n=267), febuxostat 120 mg QD (n=269), febuxostat 240 mg QD (n=134) jew allopurinol (300 mg QD [n=258] għall-pazjenti b'linja bażi ta' kreatinina fis-serum ≤1.5 mg/dL jew 100 mg QD [n=10] għall-pazjenti b'linja bażi ta' kreatinina fis-serum >1.5 mg/dL u ≤2.0 mg/dL). Mitejn u erbghin mg ta' febuxostat (darbtejn l-oghla doża rakkomandata) intużat bhala doża ta' valutazzjoni tas-sigurtà.

L-istudju APEX wera superjorità statistikament sinifikanti taż-żewġ gruppi ta' kura ta' febuxostat 80 mg QD u ta' febuxostat 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' doži konvenzjonali ta' allopurinol 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), biex inaqqsu l-sUA taht 6 mg/dL (357 µmol/L) (ara Tabella 2 u Figura 1).

Studju FACT: L-Istudju ta' Febuxostat Ikkontrollat b'Allopurinol (FACT) kien studju ta' 52 ġimgħa, ta' Fazi 3, randomised, double-blind u multicenter. Seba' mija u sittin (760) pazjent kienu randomised: febuxostat 80 mg QD (n=256), febuxostat 120 mg QD (n=251), jew allopurinol 300 mg QD (n=253).

L-istudju FACT wera superjorità statistikament sinifikanti taż-żewġ gruppi ta' kura ta' febuxostat 80 mg u ta' febuxostat 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' doża konvenzjonali ta' allopurinol 300 mg, biex inaqqsu u jzommu l-sUA taht 6 mg/dL (357 µmol/L).

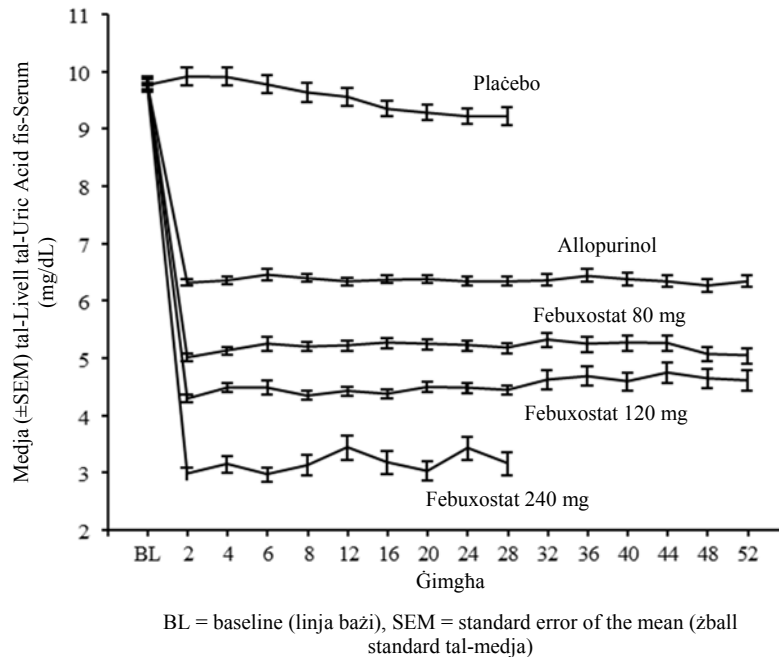
Tabella 2 tiġbor ir-riżultati tal-mira primarja tal-effikaċja:

Tabella 2
Proporzjon ta' Pazjenti b'Livelli ta' Uric Acid fis-Serum <6.0 mg/dL (357µmol/L) L-Ahhar Tliet
Żjajar ta' Kull Xahar

| Studju | Febuxostat 80 mg QD | Febuxostat 120 mg QD | Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹ |
|--|------------------------|--------------------------------|---|
| APEX (28 ġimgħa) | 48%* (n=262) | 65%*.* [#] (n=269) | 22% (n=268) |
| FACT (52 ġimgħa) | 53%* (n=255) | 62%* (n=250) | 21% (n=251) |
| Riżultati Kombinati | 51%* (n=517) | 63%*.* [#] (n=519) | 22% (n=519) |
| ¹ riżultati minn individwi li rċievw 100 mg QD (n=10: pazjenti bi kreatinina fis-serum >1.5 u ≤2.0 mg/dL) jew 300 mg QD (n=509) ingabru għall-analiżi. * p < 0.001 vs allopurinol, [#] p < 0.001 vs 80 mg | | | |

Il-hila ta' febuxostat biex ibaxxi l-livelli ta' uric acid fis-serum kienet immedjata u persistenti. Tnaqqis fil-livell ta' uric acid fis-serum għal <6.0 mg/dL (357 µmol/L) kien innutat maż-żjara ta' Ġimgħa 2 u kien miżmum tul il-kura. Il-livelli medji ta' uric acid fis-serum tul iż-żmien għal kull grupp ta' kura miż-żewġ studji pivotali ta' Fazi 3 huma murija f'Figura 1.

Figura 1 Livelli Medji Kombinati ta' Uric Acid fis-Serum fl-Istudji Pivitali ta' Fazi 3



Nota: 509 pazjent irċieview allopurinol 300 mg QD; 10 pazjenti bi kreatinina fis-serum >1.5 u ≤ 2.0 mg/dL kienu dożati b'100 mg QD. (10 pazjenti minn 268 fl-istudju APEX).

Intużat 240 mg febuxostat biex tiġi vvalutata s-sigurtà ta' febuxostat f' doża d-doppju tal-oghla doża rakkomandata.

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fazi 3, randomized, kontrollat, ta' 26-gimgha biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' febuxostat 40 mg u 80 mg, meta mqabbel ma' allopurinol 300 mg jew 200 mg, f' pazjenti bil-gotta u iperuricemija. Elfejn mitejn u disgħa u sittin (2269) pazjent kienu mgħażulin għall-għarrieda: febuxostat 40 mg QD (n=757), febuxostat 80 mg QD (n=756), jew allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Mill-anqas 65% tal-pazjenti kellhom indeboliment renali hafif-moderat (bi tneħhija tal-kreatinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obligatorju fuq il-perijodu ta' 26-gimgha.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' urate fis-serum ta' < 6.0 mg/dL (357 μmol/L) fl-aħħar zjara, kien 45% għal 40 mg febuxostat, 67% għal febuxostat 80 mg u 42% għal allopurinol 300/200 mg, rispettivament.

Il-mira primarja fis-sottogrupp ta' pazjenti b'indeboliment renali

L-Istudju APEX ivvaluta l-effikaċja f' 40 pazjent b'indeboliment renali (i.e., linja baži tal-kreatinina fis-serum > 1.5 mg/dL u ≤2.0 mg/dL). Għall-individwi b'indeboliment renali li kienu randomised għal allopurinol, id-doża kienet mgħollija sa 100 mg QD. Febuxostat laħaq il-mira primarja tal-effikaċja f' 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD), u 60% (240 mg QD) tal-pazjenti meta mqabbel ma' 0% fil-gruppi ta' allopurinol 100 mg QD u tal-plaċebo.

Ma kien hemm l-ebda differenza ta' sinifikanza klinika fil-percentwali ta' tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' uric acid fis-serum f' individwi b' saħħithom irrISPETTIVAMENT mill-funzjoni tal-kliewi tagħhom (58 % fil-grupp b'funzjoni tal-kliewi normali u 55% fil-grupp b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-kliewi).

Analizi f' pazjenti bil-gotta u indeboliment tal-kliewi kien definit b' mod retrospettiv fl-istudju CONFIRMS, u wera li febuxostat kien aktar effikaċji b' mod sinifikanti biex ibaxxi l-livelli ta' urate fis-serum għal < 6 mg/dL meta mqabbel ma' allopurinol 300 mg/200 mg f' pazjenti li kellhom gotta b'indeboliment renali hafif għal moderat (65% tal-pazjenti studjati).

Il-mira primarja fis-sottogrupp ta' pazjenti b'sUA ≥ 10 mg/dL

Madwar 40% tal-pazjenti (APEX u FACT kombinati) kellhom linja bazi ta' sUA ta' ≥ 10 mg/dL. F'dan is-sottogrupp febuxostat lahaq l-mira primarja tal-effikaċja (sUA < 6.0 mg/dL fl-ahħar 3 żjajar) f'41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD), u 66% (240 mg QD) tal-pazjenti meta mqabbel ma' 9% fil-grupp ta' allopurinol 300 mg/100 mg QD u 0 % fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-istudju CONFIRMS, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-fini ewlieni tal-effikaċja (sUA < 6.0 mg/dL fl-ahħar żjara) għall-pazjenti b'livell ta' urate fis-serum mal-linja bazi ta' ≥ 10 mg/dL ikkurati b'febuxostat 40 mg QD kien 27% (66/249), b'febuxostat 80 mg QD 49% (125/254) u b'allopurinol 300 mg/200 mg QD 31% (72/230), rispettivament.

Riżultati Kliniċi: proporzjon ta' pazjenti li kellhom bżonn kura għall-irkadar tal-gotta

L-istudju APEX: Waqt il-perijodu ta' 8-ġimġhat ta' profilassi, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'120 mg febuxostat (36%) kienu jehtieġu kura għall-aggravar tal-gotta meta mqabbla ma' febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) u plaċebo (20%). L-aggravar żdied wara l-perijodu ta' profilassi u maż-żmien tbaxxa bil-mod. Bejn 46% u 55% tal-individwi irċievew kura għall-ggravar tal-gotta minn Ġimġha 8 u Ġimġha 28. L-aggravar tal-gotta fl-ahħar 4 ġimġhat tal-istudju (Ġimġhat 24-28) deher fi 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) u 20% (plaċebo) tal-individwi.

Studju FACT: Waqt il-perijodu ta' 8 ġimġhat ta' profilassi, proporzjon akbar ta' individwi fil-grupp ta' kura b'febuxostat 120 mg (36%) kellhom bżonn kura għall-aggravar tal-gotta meta mqabbla mal-gruppi ta' kura b' febuxostat 80 mg (22%) u allopurinol 300 mg (21%). Wara perijodu ta' profilassi ta' 8 ġimġhat, il-frekwenzi tal-aggravar żdiedu u biż-żmien naqsu bil-mod (64% u 70% tal-individwi irċievew kura għall-aggravar tal-gotta minn Ġimġha 8-52). L-aggravar tal-gotta waqt l-ahħar 4 ġimġhat (Ġimġhat 49-52) deher f'6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) u 11% (allopurinol 300 mg) tal-individwi.

Il-proporzjon ta' individwi li kellhom bżonn kura għall-irkadar tal-gotta (Studju APEX u FACT) kien numerikament aktar baxx fil-gruppi li laħqu livell medju ta' urate fis-serum wara l-linja bazi ta' <6.0 mg/dL, <5.0 mg/dL, jew <4.0 mg/dL meta mqabbel mal-grupp li lahaq livell medju ta' urate fis-serum wara l-linja bazi ta' ≥ 6.0 mg/dL waqt l-ahħar 32 ġimġha tal-perjodu ta' kura (intervalli Ġimġha 20-Ġimġha 24 sa Ġimġha 49 - 52).

Waqt l-istudju CONFIRMS, il-perċentwali tal-pazjenti li kellhom bżonn kura għall-aggravar tal-gotta (Jum 1 sa Xahar 6) kienu 31% u 25% tal-gruppi fuq febuxostat 80 mg u allopurinol, rispettivament. Ma kienx hemm differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li kellhom bżonn kura għall-aggravar tal-gotta bejn il-gruppi ta' kura fuq febuxostat 80 mg u 40 mg.

Studji ta' estenzjoni fit-tul open label

Studju EXCEL (C02-021): L-istudju EXCEL kien studju ta' sigurtà ta' estenzjoni ikkontrollat b'allopurinol, randomized, multicentriku, open label ta' Fazi 3 li dam 3 snin għall-pazjenti li kienu temmew l-istudji pivaliti ta' Fazi 3 (APEX jew FACT). Totali ta' 1086 pazjent kienu ingaġġati: Febuxostat 80 mg QD (n=649), febuxostat 120 mg QD (n=292) u allopurinol 300mg/100mg QD (n=145). Madwar 69% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn bidla biex jiksbu l-ahħar kura stabbli. Pazjenti li kellhom 3 livelli sUA >6.0 mg/dL kienu rtirati.

Livelli ta' urate fis-serum inżammu maż-żmien (i.e. 91% u 93% tal-pazjenti fuq il-kura inizzjali b'febuxostat 80 mg u 120 mg, rispettivament, kellhom sUA <6 mg/dL f'Xahar 36).

Tlett snin ta' taġħrif wera tnaqqis fl-inċidenza tal-aggravar tal-gotta, b'inqas minn 4 % tal-pazjenti jinhtieġu kura għall-aggravar (i.e. aktar minn 96 % tal-pazjenti ma kellhomx bżonn kura għal rikduta) f'Xahar 16-24 u ma' Xahar 30-36.

46% u 38% tal-pazjenti fuq il-kura finali stabbli ta' febuxostat 80 jew 120 mg QD, rispettivament, irriżultaw għal fejqan komplut tat-tofus palpabbli mill-linja bazi fl-Aħħar Żjara.

L-istudju FOCUS (TMX-01-005) kien studju ta' 5 snin ta' Fazi 2, open-label, multicentriku, ta' estenzjoni dwar is-sigurtà għall-pazjenti li kienu temmew l-istudju TMX-00-004 ta' 4 ġimġhat

b'febuxostat b' dużaġġ double blind. 116 pazjent kienu ngagġati u rċievew febuxostat 80 mg QD fil-bidu. 62% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn tibdil fid-doża biex iżommu sUA <6 mg/dL u 38% tal-pazjenti kellhom bżonn tibdil fid-doża biex jiksbu doża stabbli finali.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' urate fis-serum ta' <6.0 mg/dL (357 µmol/L) fl-aħħar zjara kien akbar minn 80% (81-100%) ma' kull doża ta' febuxostat.

Dan kien assoċjat ma' tnaqqis fid-daqs tat-tofus li wassal għall-fejtan komplet f'54% tal-individwi f' Xahar 24.

Waqt l-istudji kliniċi ta' fazi 3, kienu osservati anormalitajiet hfief fit-test tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti kkurati b'febuxostat (5.0%). Dawn ir-rati kienu simili għar-rati rrapportati b'allopurinol (4.2%) (ara sezzjoni 4.4). Kienu osservati valuri miżjuda ta' TSH (>5.5 µIU/mL) f'pazjenti fuq kura fit-tul b'febuxostat (5.5%) u f'pazjenti b'allopurinol (5.8%) fl-istudji ta' estensjoni open label fit-tul (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome tal-Lisi tat-Tumur

L-effikaċja u s-sigurtà ta' febuxostat fil-prevenzjoni u t-trattament ta' Sindrome tal-Lisi tat-Tumur kienu murija fl-istudju FLORENCE (FLO-01). Febuxostat C wera tnaqqis superjuri u attivitá aktar mgħaġġla biex jitnaqqas l-urate minn allopurinol waqt li ppreserva l-funzjoni tal-kliewi.

FLORENCE kienet prova każwali (1:1) ewlenija, double-blind, ta' fazi III li qabblet febuxostat 120 mg darba kuljum ma' allopurinol 200 sa 600 mg kuljum f'termini ta' kontroll tal-livell ta' uric acid fis-serum u preservazzjoni tal-funzjoni renali f'pazjenti li kienu fuq kimoterapija għal malinni ematologiċi f'riskju intermedjarju sa għoli għal TLS. Il-punti aħħarin prinċipali kienu l-erja taħt il-kurva (AUC sUA₁₋₈) ta' uric acid fis-serum u l-bidla fil-livell ta' kreatinina fis-serum (serum creatinine, sC) it-tnejn mil-linja ta' riferiment bażi sa Jum 8.

Globalment, 346 pazjent b'malinni ematologiċi li jkunu qed jiehdu kimoterapija u f'riskju intermedjarju / għoli għal Sindrome tal-Lisi tat-Tumur kienu inklużi. L-AUC sUA₁₋₈ medju (mgxh/dl) kien b'mod sinifikanti inqas b'febuxostat (514.0 ± 225.71 vs 708.0 ± 234.42; l-inqas kwadru jfisser differenza: -196.794 [95% intervall ta' kunfidenza: -238.600; -154.988]; p < .0001). Barra minn hekk, il-livell medju ta' uric acid fis-serum kien b'mod sinifikanti inqas b'febuxostat fl-ewwel 24 siegħa ta' trattament u f'kull punt ta' hin t'insegwitu. Ma kienx hemm ebda differenza sinifikanti fil-bidla medja (%) ta' kreatinina fis-serum bejn febuxostat u allopurinol (-0.83 ± 26.98 vs -4.92 ± 16.70 rispettivament; l-inqas kwadru jfisser differenza ta' : 4.0970 [95% intervall ta' kunfidenza: -0.6467 ; 8.8406]; p=0.0903). Fir-rigward ta' punti aħħarin sekondarji, ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti f'termini ta' inċidenza ta' TLS tal-laboratorju (8.1% u 9.2% fil-grupp ta' Febuxostat u Allopurinol, rispettivament; riskju relattiv: 0.875 [95% intervall ta' kunfidenza : 0.4408: 1.7369]; p=0.8488u lanqas ta' TLS kliniku (1.7% u 1.2% fil-gruppi ta' Febuxostat u Allopurinol rispettivament; riskju relattiv: 0.994 [95% intervall ta' kunfidenza 0.9691; 1.0199]; p=1.0000). L-inċidenza globali ta' sinjali u sintomi li jitfaċċaw waqt it-trattament u reazzjonijiet avversi tal-medicina kienu 67.6% vs 64.7% u 6.4% vs 6.4% b'febuxostat u allopurinol rispettivament. Fl-istudju FLORENCE febuxostat wera kontroll superjuri tal-livell ta' uric acid fis-serum fuq Allopurinol f'pazjenti kandidati f'din il-medicina tal-aħħar u għalhekk jista' jkun għażla preferibbli fuq Allopurinol f'pazjenti b'malinni ematologiċi f'riskju għoli ta' TLS f'każ li Rasburicase huwa kontraindikant jew mhux disponibbli; madanakollu, l-ebda tagħrif li jqabbet febuxostat ma' Rasburicase mhuwa attwalment disponibbli. L-effikaca u s-sigurtà ta' febuxostat ma gietx stabbilita f'pazjenti b'TLS akut u sever.ez.f'pazjenti li ma marrux tajjeb f'terapija ta' tbaxxija ta' l-urat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'individwi b'saħħithom, konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u l-hin (AUC) ta' febuxostat zdiedu f'mod proporzjonali mad-doża wara doża waħda u doži multipli ta' 10 mg sa 120 mg. Għal doži bejn 120 mg u 300 mg, kienet osservata zjieda fl-AUC iktar milli proporzjonali mad-doża għal febuxostat. M'hemmx akkumulazzjoni notevoli

meta dozi ta' 10 mg sa 240 mg jinghataw kull 24 siegħa. Febuxostat għandu medja tal-*half-life* terminali tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' madwar 5 sa 8 sigħat.

Saru analizi tal-farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni f'211-il pazjent b'iperuriċimja u gotta, kkurati b'febuxostat 40-240 mg QD. Ġeneralment, il-parametri farmakokinetiċi ta' febuxostat stmati minn dawn l-analizi huma konsistenti ma' daww miksuba minn individwi b'saħħithom, u dan jindika li individwi b'saħħithom huma rappreżentattivi għall-valutazzjoni farmakokinetika / farmakodinamika fil-popolazzjoni ta' pazjenti bil-gotta.

Assorbiment

Febuxostat huwa assorbit malajr (t_{max} ta' 1.0-1.5 h) u tajjeb (mill-inqas 84%). Wara doża waħda jew dozi multipli orali kuljum ta' 80 u 120 mg, C_{max} ikun madwar 2.8-3.2 $\mu\text{g/mL}$, u 5.0-5.3 $\mu\text{g/mL}$, rispettivament. Il-biodisponibilità assoluta tal-formulazzjoni tal-pillola ta' febuxostat ma gietx studjata.

Wara dozi orali multipli ta' 80 mg darba kuljum jew doża waħda ta' 120 mg ma' ikla b'hafna xaham, kien hemm tnaqqis ta' 49% u ta' 38% f' C_{max} u tnaqqis ta' 18% u 16% fl-AUC, rispettivament. Izda ma kienet osservata l-ebda bidla ta' sinifikanza klinika fil-perċentwali ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' uric acid fis-serum fejn gie ttestjat (doża multipla ta' 80 mg). Għalhekk, febuxostat jista' jittiehed mingħajr każ tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat stabbli (V_{ss}/F) ta' febuxostat ivarja minn 29 sa 75 l wara dozi orali ta' 10-300 mg. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma ta' febuxostat huwa madwar 99.2%, (primarjament ma' albumin), u huwa kostanti fuq il-firxa ta' konċentrazzjoni miksuba b'dozi ta' 80 u 120 mg. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma tal-metaboliti attivi jvarja minn madwar 82% sa 91%.

Bijotrasformazzjoni

Febuxostat huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' konjugazzjoni permezz tas-sistema tal-enzima uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) u ta' ossidazzjoni permezz tas-sistema taċ-ċitokromju P450 (CYP). Ġew identifikati erba' metaboliti hydroxyl farmakoloġikament attivi, li minnhom tlieta seħħew fil-plażma tal-bnedmin. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied uman urew li daww il-metaboliti ossidattivi ġew iffurmati primarjament minn CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 jew CYP2C9 u febuxostat glucuronide kien iffurmat primarjament minn UGT 1A1, 1A8, u 1A9.

Eliminazzjoni

Febuxostat huwa eliminat kemm mir-rota epatika kif ukoll mir-rota renali. Wara doża orali ta' 80 mg ta' febuxostat tikkettjat b' ^{14}C , madwar 49% tad-doża kienet irkuprata fl-awrina bħala febuxostat mhux mibdul (3%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (30%), il-metaboliti ossidattivi magħrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (13%), u metaboliti mhux magħrufa oħra (3%). Barra mit-tneħħija fl-awrina, madwar 45% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar bħala febuxostat mhux mibdul (12%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (1%), il-metaboliti ossidattivi magħrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (25%), u metaboliti mhux magħrufa oħra (7%).

Indeboliment renali

Wara dozi multipli ta' 80 mg ta' febuxostat f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderata jew severa, C_{max} ta' febuxostat ma nbidilx, relattivament għall-individwi b'funzjoni renali normali. L-AUC totali medja ta' febuxostat żdiedet b'madwar 1.8 darbiet minn 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ fil-grupp b'funzjoni renali normali għal 13.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ fil-grupp b'indeboliment renali severi. C_{max} u l-AUC tal-metaboliti attivi żdiedu sa darbtejn u 4 darbiet, rispettivament. Izda, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat.

Indeboliment epatiku

Wara dozi multipli ta' 80 mg ta' febuxostat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), C_{max} u l-AUC ta' febuxostat u l-metaboliti tiegħu ma nbidlux b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni epatika normali. Ma twettqux studji f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C).

Età

Ma kienu osservati l-ebda tibdiliet sinifikanti fl-AUC ta' febuxostat jew tal-metaboliti tiegħu wara dozi orali multipli ta' febuxostat fl-anzjani kif imqabbel ma' individwi b'sahhithom iżgħar.

Sess

Wara dozi orali multipli ta' febuxostat, C_{max} u l-AUC kienu 24% u 12% oghla fin-nisa milli fl-irgħiel, rispettivament. Madankollu, C_{max} u l-AUC ikkoreġuti għall-piż kienu simili bejn is-sessi. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ bbażat fuq is-sess.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem.

Immodellar farmakokinetiku u simulazzjoni farmakokinetika ta' dejta mill-firien tindika li, meta jingħata flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għal 20% jew anqas tad-doża li kienet ġiet ordnata qabel sabiex jiġu evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Karċinoġeniċità, mutaġenesi, indeboliment fil-fertilità

F'firien maskili, żjeda statistikament sinifikanti fit-tumuri tal-bużzieqa tal-awrina (papilloma taċ-ċellula transitorja u karċinoma) nstabt biss f'assoċjazzjoni ma' kalkuli ta' xanthine fil-grupp b'doża għolja, ta' madwar 11-il darba l-esponiment uman. Ma kienx hemm żjeda sinifikanti fl-ebda tip ta' tumor ieħor fil-ġrieden jew firien maskili jew femminili. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati konsekwenza tal-metabolizmu ta' purine u tal-kompożizzjoni tal-awrina speċifiċi għall-ispeċi u tal-ebda rilevanza għall-użu kliniku.

Sensiela ta' testijiet standard għall-ġenotossicità ma wrew l-ebda effetti ġenotossici rilevanti bioloġikament għal febuxostat.

Febuxostat f'dozi orali sa 48 mg/kg/kuljum instab li ma għandu l-ebda effett fuq il-fertilità u l-hila riproduttiva ta' firien maskili u femminili.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità, effetti teratoġeniċi, jew hsara lill-fetu minhabba febuxostat. Kien hemm tossicità fl-omm b'doża għolja flimkien ma' tnaqqis fl-indiċi tal-ftim u żvilupp imnaqqas tal-frieh fil-firien f'madwar 4.3 darbiet l-esponiment uman. Studji teratoġeniċi, li twettqu f'firien tqal f'madwar 4.3 darbiet u fi fniek tqal f'madwar 13-il darba l-esponiment uman ma wrew l-ebda effetti teratoġeniċi.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Hydrated colloidal silica
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone
Talc

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Titanium dioxide(E171)
Ethylcellulose
Iron oxide isfar (E172)
Triacetin
Iron oxide black (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Għall-fliexken: Wara li tiftahhom għall-ewwel darba, użahom fi żmien 180 jum

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji (PVC/oPA/Alu)/Alu (dessikant integrat) ta' 14, 28, 84 Pillola, folji bil-kalendarju ta' 28, 84 Pillola u folji perforati b'doża waħda ta' 28 × 1 Pillola.

Folji (PVC/oPA/Alu)/Alu ta' 14, 28, 84 pillola, folji bil-kalendarju ta' 28 pillola u folji perforati b'doża waħda ta' 28 × 1 pillola u pakketti multipli ta' 84 (2 pakketti ta' 42) pillola.

Flixxun tal-HDPE b'għatu bil-kamini tal-polypropylene (PP) b'dessikant li jkun fih 28 jew 84 Pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited li tikkummerċja bħala Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA (FOLJI U FLIEXKEN)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 80 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose.
Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

[Folji]

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

42 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

28 × 1 pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita (kalendarju)

84 pillola miksija b'rita (kalendarju)

[Fliexken]

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Għall-fliexken: Wara li tiftahhom għall-ewwel darba, użahom fi żmien 180 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Mylan 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 80 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 84 (2 pakketti ta' 42) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1194/022

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Mylan 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' ĠEWWA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 80 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

42 pillola miksija b'rita

Komponenti ta' pakkett multiplu, ma jistghux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1194/022

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Mylan 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli Febuxostat Mylan 80 mg
pilloli miksija b'rita
febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose (bħala monohydrate).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara li tiftahom għall-ewwel darba, użahom fi żmien 180 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Febuxostat Mylan 80 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan S.A.S.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Għal folji bil-kalendarju biss]:

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA

KARTUNA TA 'BARRA (FOLJI U FLIEXKEN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 120 mg ta 'febuxostat.

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.
Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

[Folji]

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

42 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

28 × 1 pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita (kalendarju)

84 pillola miksija b'rita (kalendarju)

[Fliexken]

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

Għall-fliexken: Wara li tiftahhom għall-ewwel darba, użahom fi żmien 180 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Mylan 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 120 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 84 (2 pakketti ta' 42) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1194/028

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Mylan 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 120 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

42 pillola miksija b'rita

Komponenti ta' pakkett multiplu, ma jistghux jinbieghu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1194/028

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Mylan 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull Pillola fiha 120 mg ta 'febuxostat.

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.
Ara l-fuljett ta 'taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS
Wara li tiftaħhom għall-ewwel darba, użahom fi zmien 180 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Mylan 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan S.A.S.

3. DATA TA 'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Ghal folji bil-kalendarju biss]:

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Febuxostat Mylan 80 mg pilloli miksija b'rita
Febuxostat Mylan 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Febuxostat Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Febuxostat Mylan
3. Kif għandek tiehu Febuxostat Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Febuxostat Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Febuxostat Mylan u għalxiex jintuża

Pilloli Febuxostat Mylan fihom is-sustanza attiva febuxostat u jintuzaw għall-kura tal-gotta, li hija assoċjata ma' kimika żejda msejha uric acid (urate) fil-ġisem. F'xi persuni, l-ammont ta' uric acid jiżdied fid-demm u jista' jsir għoli wisq biex jibqa' mdewweb. Meta jigri dan, kristalli ta' urate jistgħu jiffurmaw ġewwa u madwar il-ġogi u l-kliwi. Dawn il-kristalli jistgħu jikkawżaw uġiġħ sever f'daqqa, ħmura, shana u nefha f'ġog (magħruf bħala attakk tal-gotta). Jekk ma tiġix ikkurata, jistgħu jiffurmaw depositi akbar magħrufa bħala tofi ġewwa u madwar il-ġogi. Dawn it-tofi jistgħu jikkawżaw ħsara fil-ġog u fl-għadam.

Febuxostat Mylan jaħdem billi jnaqqas il-livelli ta' uric acid. Iż-żamma ta' uric acid f'livell baxx permezz tat-tehid ta' Febuxostat Mylan darba kuljum twaqqaf iż-żjieda tal-kristalli, u maż-żmien tnaqqas is-sintomi. Iż-żamma ta' uric acid f'livell baxx biżżejjed għall-perjodu twil biżżejjed tista' wkoll iċċekken it-tofi.

Il-pilloli ta' Febuxostat Mylan 120 mg jintuzaw ukoll bħala trattament u prevenzjoni għal-livelli għolja ta' uric acid fid-demm li jista' jsehh meta tibda tirċievi kimoterapija għal kanċer tad-demm. Meta tinghata l-kimoterapija, iċ-ċelloli tal-kanċer jiġu distrutti u l-livell ta' uric acid fid-demm jiżdied, hlief meta l-formazzjoni ta' uric acid tiġi evitata.

Febuxostat Mylan huwa għall-adulti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Febuxostat Mylan

Tieħux Febuxostat Mylan

- Jekk inti allerġiku għal febuxostat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tibda' tiehu Febuxostat Mylan:

- Jekk inti għandek jew kellek insuffiċjenza tal-qalb jew problemi tal-qalb
- Jekk għandek jew qatt kellek mard renali u/jew reazzjoni allergika serja għal allopurinol (medikazzjoni li tintuża għall-kura tal-Gotta)
- Jekk għandek jew qatt kellek mard tal-fwied jew anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Jekk inti qed tiġi kkurat għal-livelli għolja ta' uric acid bħala riżultat ta' marda tal-kanċer jew tas-sindrome Lesch-Nyhan (kundizzjoni ereditarja rari fejn ikun hemm uric acid żejjed fid-demm)
- Jekk għandek problemi tat-tirojde.

Jekk ikollok reazzjonijiet allergiċi għal Febuxostat Mylan, waqqaf din il-medicina (ara wkoll sezzjoni 4). Sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi li jista' jkun hemm jistgħu jinkludu:

- raxx inkluzi forom harxa (eż b'zieżaq, noduli, raxx bil-hakk, bil-qxur), hakk
- nefha tar-riglejn, dirghajn jew wiċċ
- tbatija biex tiehu n-nifs
- deni bl-għenieqed limfatiċi minfuha
- iżda wkoll kondizzjonijiet allergiċi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja b'arrest kardijaku jew ċirkolatorju.

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf għall-kollox il-kura b'Febuxostat Mylan.

Kien hemm rapporti rari ta' raxxijiet tal-gilda li setgħu kienu ta' theddida għall-hajja (Sindrome ta' Stevens-Johnson) bl-użu ta' febuxostat, l-ewwel jidhru bħala tikek horor tal-mira jew dbabar tondi li ta' spiss ikollhom ponta fin-nofs fil-parti ta' fuq tal-gisem. Tista' tinkludi wkoll ulċeri fil-halq, griżem, immieher, ġenitali u kongunktivite (għajnejn horor u minfuħin). Ir-raxx jista' javvanza għal ponot mal-gisem kollu jew titqaxxar il-gilda.

Jekk żviluppatlek is-Sindrome ta' Stevens-Johnson bl-użu ta' febuxostat, qatt m'għandek terġa tibda tiehu Febuxostat Mylan fl-ebda mument. Jekk tiżviluppa raxx jew dawn is-sintomi fil-gilda, ikseb parir mediku minnufih minn tabib u għidilhom li qed tiehu din il-medicina.

Jekk bħalissa għandek attakk tal-gotta (bidu f'daqqa ta' uġiġh qawwi, sensitività, hmura, shana u nefha f'gog), stenna sakemm l-attakk tal-gotta jbatti l-ewwel qabel tibda kura b'Febuxostat Mylan.

Għal xi persuni, attakki tal-gotta jistgħu jirkadaw meta jinbdew ċertu medicini li jikkontrollaw il-livelli ta' uric acid. Mhux kulhadd jirkadi, iżda int jista' jkollok rikaduta anki jekk qed tiehu Febuxostat Mylan, u speċjalment waqt l-ewwel ġimġat jew xhur ta' kura. Huwa importanti li tkompli tiehu Febuxostat Mylan anki jekk ikollok rikaduta, għax Febuxostat Mylan ikun għadu qed jahdem biex ibaxxi l-uric acid. Jekk tkompli tiehu Febuxostat Mylan kuljum, maż-żmien, rkadar tal-gotta jseħh inqas ta' spiss u jkun b'inqas uġiġh.

Jekk ikun hemm b'zonn, it-tabib tieghek jista' spiss jordnalek medicini ohra, biex jgħin jevita jew jikkura s-sintomi ta' meta tirkadi (bħal uġiġh u nefha f'gog).

F'pazjenti li għandhom livelli għolja hafna ta' urate (eż. dawk li jkunu qed jieħdu kimoterapija), it-trattament b'medicini li jbaxxu l-uric acid jista' jwassal għal akkumulazzjoni ta' xanthine fil-passaġġ urinarju bil-possibilità ta' haġar, anke jekk dan ma ġiex osservat f'pazjenti li qed jiġu trattati b'febuxostat għal Sindrome ta' Lisi tat-Tumur.

It-tabib tieghek jista' jsaqsik biex tagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja li l-fwied tieghek qed jahdem b'mod normali.

Tfal u adolexxenti

M'għandekx tagħti din il-medicina lil tfal taħt it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Mediċini oħra u Febuxostat Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu mediċini li fihom xi wieħed minn dawn is-sustanzi li ġejjin għax dawn jistgħu jirreaġixxu ma' Febuxostat Mylan u t-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq jikkunsidra miżuri neċessarji:

- Mercaptopurine (użat biex jikkura l-kanċer)
- Azathioprine (użat biex inaqqas ir-rispons immuni)
- Theophylline (użat biex jikkura l-ażżma)

Tqala u treddigh

Mhux magħruf jekk febuxostat jistax jagħmel ħsara lit-tarbija li għada ma twelditx tiegħek. Febuxostat Mylan m'għandux jintuża waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk febuxostat jistax jgħaddi fil-ħalib tal-mara. M'għandek tuża Febuxostat Mylan jekk qed tredda', jew jekk qed tippjana li tredda'.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kun għaf li tista' thossok kunfuż, jista' jkollok sturdament, nġhas, vista mċajpra u sensazzjoni ta' tnmnim jew tingiż waqt il-kura u jekk affettwawk m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Febuxostat Mylan fih lactose

Pilloli Febuxostat Mylan fihom lactose (tip ta' zokkor).

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Febuxostat Mylan

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża tas-soltu hija pillola waħda kuljum. In-naħa ta' wara tal-pakkett bil-folji bil-kalendarju hi mmarkata bil-jiem tal-ġimgħa biex tgħinek tiċċekkja li tkun hadt id-doża kuljum.
- Il-pilloli għandhom jittiehdu mill-ħalq u jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

Gotta

Febuxostat Mylan huwa disponibbli bħala pillola ta' 80 mg jew bħala pillola ta' 120 mg. It-tabib tiegħek ser jordnalek il-qawwa l-aktar xierqa għalik.

Kompli hu Febuxostat Mylan kuljum anki meta inti m'għandekx rikaduta jew attakk tal-gotta.

Privenzzjoni u trattament ta livelli għolja ta' uric acid f'pazjenti li jkunu qed jiehdu kimoterapija għal kanċer

Febuxostat Mylan huwa disponibbli bħala pillola ta' 120 mg.

Ibda hu Febuxostat Mylan jumejn qabel il-kimoterapija u ibqa' hu l-pilloli skont il-parir tat-tabib.

Jekk tiehu Febuxostat Mylan aktar milli suppost

F'każ ta' doża eċċessiva, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir dwar x'għandek tagħmel, jew ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-emergenza.

Jekk tinsa tiehu Febuxostat Mylan

Jekk tinsa doża ta' Febuxostat Mylan hudha hekk kif tiftakar sakemm ma jkunx kważi sar il-hin biex tiehu d-doża li jmiss tiegħek. F'dan il-każ għandek taqbes id-doża li tkun insejt u tiehu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin normali. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Febuxostat Mylan

Twaqqafx Febuxostat Mylan mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek anki jekk thossok aħjar. Jekk tieqaf tiehu Febuxostat Mylan il-livelli ta' uric acid tiegħek jistgħu jibdeu jogħlew u s-sintomi tiegħek jistgħu jmorru għal aghar minhabba l-formazzjoni ta' kristalli godda ta' urate ġewwa u madwar il-ġogi u l-kliwi tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tkomplix tiehu din il-medicina u ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jew mur fid-dipartiment tal-emergenza li jkun l-aktar qrib jekk l-effetti sekondarji rari li ġejjin (1 f'kull 1,000 persuna) jseħħu, għax wara tista' sseħħ reazzjoni allergika serja:

- reazzjonijiet anafilattiċi, sensitività eċċessiva għall-medicina (ara wkoll sezzjoni 2 “Avvizi u prekawzjonijiet”)
- raxxijiet li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja li għandhom karatteristika li jiffurmaw ponot u titqaxxar il-ġilda u s-superfċji interni tad-daħliet fil-ġisem, eż ħalq u ġenitali, ulċeri bl-uġiġħ fil-ħalq u/jew partijiet ġenitali, flimkien ma' deni, griżem misluhin u gheja (Sindrome ta' Stevens Johnsons/Nekrolisi Epidermali Tossika), jew b'għenieqed limfatiċi minfuħa, fwied minfuħ, epatite (sa insuffiċjenza tal-fwied), għadd aktar għoli taċ-ċelluli bojod tad-demm (reazzjoni tal-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici –DRESS) (ara sezzjoni 2)
- raxx tal-ġilda mal-ġisem kollu

Effetti sekondarji oħra mhux imsemmija hawn fuq huma elenkati hawn taħt.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jeffettwaw 1 f'kull 10 persuni) huma:

- riżultati tat-test tal-fwied mhux normali
- dijarea
- uġiġħ ta' ras
- raxx (inklużi tipi differenti ta' raxx, jekk jogħġbok ara hawn taħt fis-sezzjonijiet “mhux komuni” u “rari”)
- dardir
- żjieda fis-sintomi tal-gotta
- nefha lokalizzata minhabba li jingabru l-fluwidi fit-tessuti (edima)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa' 1 f'kull 100 persuna) huma:

- tnaqqis fl-aptit, bidla fil-livelli ta' zokkor fid-demm (dijabete) li jista' jkollha bħala sintomu għatx eċċessiv, żjieda fil-livelli ta' xaħam fid-demm, žieda fil-piż
- telf tax-xewqa għas-sess
- diffikultà biex torqod, nghan
- sturdament, sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż, sensazzjoni tonqos jew tinbidel (ipoesteżija, emipareżi jew paraesteżija), sensazzjoni tat-togħma tinbidel, tnaqqis fis-sens tax-xamm (iposomja)

- traċċar tal-qalb b'ECG mhux normali, thabbit irregolari jew mgħaġġel tal-qalb, thoss qalbek thabbat (palpitazzjoni)
- fwawar ta' shana jew fwawar (e.ż. hmura tal-wiċċ jew tal-ghonq), żjieda fil-pessjoni tad-demem, fsada (emorraġija, li tidher biss f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kimoterapija għal disturbu tad-demem)
- sogħla, qtugh ta' nifs, skumdità jew uġigh f'sidrek, infjammazzjoni tal-passaġġ ta' mniehrek u/jew grieżmejk (infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs), bronkite
- ħalq xott, uġigh addominali/skomdu jew gass, hruq ta' stonku/indigestjoni, stitikezza, purgar aktar frekwenti, rimettar, skumdità fl-istonku
- ħakk, horriqija, infjammazzjoni, bidla fil-kulur tal-ġilda, tikek żgħar ħomor jew vjola fuq il-ġilda, tikek żgħar ċatti ħomor fuq il-ġilda, parti tal-ġilda tiħmar u tinkesa b'ponot żgħar imqabbżin, raxx, partijiet tal-ġilda ħomor u b'tikek, tipi oħra ta' kondizzjonijiet tal-ġilda
- bugħawwieġ, dgħjufija tal-muskoli, uġigh/wegħhat fil-muskoli/ġogi, borżite jew artrite (infjammazzjoni tal-ġogi ġeneralment b'uġigh, nefħa u/jew ebusija), uġigh fit-truf, uġigh fid-dahar, spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina, awrina frekwenti aktar mis-soltu, testijiet tal-awrina mhux normali (żjieda fil-livell ta' proteini fl-awrina), tnaqqis fil-hila tal-kliewi li jaħdmu kif suppost
- għeja, uġigh fis-sider, skumdità fis-sider
- Gebel fil-marrara jew fit-tubi tal-bajl (kolelitijazi)
- Żieda fil-livell tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem (TSH)
- bidliet fil-kimika tad-demem jew fl-ammont ta' ċelluli tad-demem jew plejlets (riżultati tat-test tad-demem mhux normali)
- gebel fil-kliewi
- difikultajiet fl-erezzjoni

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa' 1 f'kull 1,000 persuna) huma:

- ħsara fil-muskoli, kundizzjoni li f'kazijiet rari tista' tkun serja. Tista' tikkawża problemi fil-muskoli b'mod partikolari, jekk fl-istess waqt, tkun ma tiflaħx jew jitlalek id-deni jista' jkun li tkun qed tiġi ikkawżata mit-therrija tal-muskoli. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek minnufih jekk thoss uġigh fil-muskoli, tenerezza jew dgħjufija
- nefħa severa tas-saffi fondi tal-ġilda, l-aktar mad-dawra tax-xofftejn, għajnejn, ġenitali, idejn, saqajn jew ilsien, u jista' jkun hemm diffikultà biex tieħu n-nifs f'daqqa wahda.
- Deni għoli f'kombinazzjoni ma raxx tal-ġilda bħal hosba, għenieqed limfatiċi minfuħa, fwied minfuħ, epatite (sa insufficjenza tal-fwied), għadd aktar għoli taċ-ċelluli bojod tad-demem (lewkociti, bi jew mingħajr eosinofilja)
- tiħmar il-ġilda (eritema), diversi tipi ta' raxx (eż. bil-ħakk, b'tikek bojod, bil-ponot, bil-ponot bil-materja, bil-ġilda titqaxxar, raxx bħal tal-hosba), eritema mifruxa, nekrosi, u nfafet maqlugħa tal-epidermi u r-riti mukużi, li jirriżultaw fi tqaxxir u possibbilment f'sepsis (Sindrome ta' Steven-Johnson/nekrolisi epidermali tossika)
- nervi
- thossok bil-għatx
- żarżir fil-widnejn
- vista mċajpra, bidla fil-vista
- jaqa' x-xagħar
- ulċeri fil-ħalq
- infjammazzjoni tal-frixa: sintomi komuni huma uġigh fl-addome, dardir u rimettar
- żjieda fl-għaraq
- tnaqqis fil-piż, żjieda fl-aptit, nuqqas fl-aptit bla kontroll (anoressija)
- ebusija tal-muskoli u/jew tal-ġogi
- għadd baxx taċ-ċelluli tad-demem b'mod anormali (ċelluli bojod jew ħomor tad-demem jew plejtlits)
- bżonn urġenti li tghaddi l-awrina
- bidliet jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina minhabba infjammazzjoni fil-kliewi (nefrite fl-interstizzju tat-tubuli)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)

- tisfar il-ġilda (suffeġra)
- hsara lill-fwied
- żieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demm (indikatur ta' hsara fil-muskoli)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Febuxostat Mylan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għall-fliexken, wara li tiftaħhom għall-ewwel darba, użahom fi żmien 180 jum

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Febuxostat Mylan:

Is-sustanza attiva hija febuxostat.

Kull pillola fiha 80 mg jew 120 mg ta' febuxostat.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: lactose (ara sezzjoni 2, "Febuxostat Mylan fih il-lactose"), microcrystalline cellulose, magnesium stearate, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, colloidal hydrated silica u colloidal anhydrous silica.

Kisja bir-rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), ethylcellulose, iron oxide yellow (E172), triacetin u iron oxide black (E172).

Kif jidher Febuxostat Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Febuxostat Mylan pilloli miksija b'rita huma pilloli sofor, b'forma ta' kapsula u bikonvessi. Il-pilloli ta' 80 mg huma mmarkati b'M fuq naħa waħda u b'FX3 fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli ta' 120 mg huma mmarkati fuq naħa waħda b'FX4.

Il-pilloli miksija b'rita Febuxostat Mylan 80 mg u 120 mg huma disponibbli f'pakketti bil-folji ta' 14, 28, 42 u 84 Pillola, pakketti ta' folji bil-kalendarju ta' 28 u 84 Pillola, u pakketti ta' folji perforati b'doża waħda ta' 28 × 1 Pillola u f'pakketti multipli ta' 84 pillola miksija b'rita li jkun fihom 2 pakketti, kull wiehed bi 42 pillola miksija b'rita.

Febuxostat Mylan 80 mg u 120 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli fi fliexken tal-plastik ta' 28 u 84 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Mylan S.A.S.

117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Franza

Manifattur

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
H-2900 Komárom
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
L-Irlanda.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 169498

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel:+40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.