

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADENURIC 80 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' febuxostat.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 76.50 mg ta' lactose (bħala monohydrate)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli forma ta' kapsula, sofor ċari sa sofor, miksija b'rita, imnaqqxa b'“80” fuq naha waħda u sinjal min-naħa għall-oħra tal-pillola fuq in-naħa l-oħra.

Is-sinjal imnaqqax qiegħed hemm biss biex tkun tista' taqsamha sabiex tkun tista' tiblagħha mingħajr tbatija u mhux biex taqsamha f' dozi ndaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' iperuricimja kronika f'kundizzjonijiet fejn digà seħħet depożizzjoni ta' urate (inkluż passat, jew preżenza ta' artrite tofus u/jew tal-gotta).

ADENURIC huwa indikat fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

ADENURIC jaħdem malajr biżżejjed 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 ($357 \mu\text{mol/L}$).

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 (tneħħija ta' kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$, 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 ħafif huwa 80 mg. Huwa disponibbli tagħrif limitat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ADENURIC fi tfal taħt it-18-il sena ma' ġewx stabbiliti. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

ADENURIC għandu jittiehed mill-ħalq u jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1 (ara wkoll sezzjoni 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi kardjovaskulari

F'pazjenti b'mard kardjovaskulari serju li jkun diġà hemm qabel (eż. infart mijokardijaku, puplesija jew anġina li mhux stabbli), waqt l-iżvilupp tal-prodott u fi studju wiehed wara r-reġistrazzjoni (CARES), kienu osservati numru ikbar ta' avvenimenti kardjovaskulari fatali b'febuxostat meta mqabbla ma' allopurinol.

Madankollu, fi studju sussegwenti wara r-reġistrazzjoni (FAST), febuxostat ma' kienx inferjuri għal allopurinol fl-inċidenza ta' avvenimenti kardjovaskulari kemm fatali u dawk li mhux fatali.

It-trattament f'dan il-grupp ta' pazjenti għandu jsir b'kawtela u għandhom ikunu mmonitorjati regolarmet. Għal iktar dettalji dwar sigurtà kardjovaskulari ta' febuxostat irreferi għal sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1.

Allergija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

Rapporti rari ħafna 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-tqegħid fis-suq. Fil-parti l-kbira tal-kazijiet, dawn ir-reazzjonijiet seħħew 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 ematologiku, 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, jseħħu 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' jseħħ 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 (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 tħalli 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 żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' mercaptopurine/azathioprine fil-plażma li tista' twassal għal tossiċità severa.

Meta l-użu fl-istess waqt ma jkunx jista' jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis tad-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għall-20% jew anqas tad-doża li kienet ġiet ordnata qabel sabiex jiġi evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjonijiet 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 irrakkomandat 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 żieda fil-valuri ta' TSH ($>5.5 \mu\text{IU/mL}$) 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-medicina.

Sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Mercaptopurine/azathioprine

Fuq il-baži tal-mekkaniżmu 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 li twassal għall-majelotossicità.

F'każ ta' għoti flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għall-20% jew anqas tad-doża li kienet giet ordnata qabel (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Is-suffiċjenza tal-aġġustament fid-doża proposta, li kienet ibbażata fuq analiżi ta' mmudellar u simulazzjoni minn dejta ta' qabel l-użu kliniku fil-firien, kienet ikkonfermata bir-riżultati ta' studju kliniku fuq l-interazzjoni bejn mediċina u oħra f'voluntiera f'saħħithom, li rċievew azathioprine 100 mg waħdu u doża mnaqqsa ta' azathioprine (25 mg) f'kombinazzjoni ma' febuxostat (40 jew 120 mg).

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 dgħajef ta' CYP2C8 *in vitro*. Fi studju fuq individwi b'saħħithom, meta febuxostat 120 mg ingħata QD ma' doża waħda orali ta' rosiglitazone ma kienx hemm effett fuq il-farmakokinetika ta' rosiglitazone u l-metabbolu 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 żieda 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-metaboliżmu 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' żieda 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 żieda 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 żieda fil-metaboliżmu u tnaqqis fl-effikaċja ta' febuxostat. Għalhekk sorveljanza tal-uric acid fis-serum hija rrakkomandata ġimgħa sa ġimagħtejn wara l-bidu tal-kura b'induttur qawwi tal-glukuronidazzjoni. Bil-maqlub, waqfien tal-kura b'induttur tista' twassal għal żieda fil-livelli ta' febuxostat fil-plażma.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat jista' jingħata flimkien ma' colchicine jew indomethacin bl-ebda hteġa 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-għotja 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 dghajjed ta' CYP2D6 *in vitro*. Fi studju f'individwi b'saħħithom, 120 mg ADENURIC QD wassal għal żieda medja ta' 22% fl-AUC ta' desipramine, substrat ta' CYP2D6 u dan jindika l-potenzjal ta' effett inibitorju dghajjed 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-ħalq 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 ħafna 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 jitneħħiex fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew tneħħija ta' din is-sustanza attiva fil-ħalib tas-sider u żvilupp imnaqqas tal-frieħ li qed jerdghu. Riskju għal tarbija li qed titreddgħa ma jistax jiġi 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' ADENURIC fuq il-fertilità tal-bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ngħas, sturdament, parasteżija, u vista mċajpra kienu rrapportati bl-użu ta' Febuxostat. Pazjenti għandhom joqgħodu attenti qabel isuqu, iħaddmu magni jew jipparteċipaw f'attivitajiet perikolużi sakemm ikunu ċerti biżżejjed li ADENURIC 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), studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni (studju FAST: 3001 individwu kkurati tal-inqas b'doża minn 80 mg sa 120 mg) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma aggravar tal-gotta, anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, dijarea, tqalligħ, ugiġħ ta' ras, sturdament, dispnea, raxx, ħakk, artralġja, majalġja, ugiġħ fil-partijiet estremi tal-ġisem (riġlejn u dirgħajn), edima u gheja. 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 f'it minnhom kienu assoċjati ma' sintomi sistemici, u avvenimenti rari ta' mewt zoptu ġejja mill-qalb, seħħew 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 seħħew f'pazjenti ikkurati b'febuxostat huma mniżżla hawn taħt.

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, studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<u>Rari</u> Panċitopenija, tromboċitopenija, agranuloċitozi*, anemija [#]
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 jistimula t-tirojde fid-demem, ipotirojdiżmu [#]
Disturbi fl-għajnejn	<u>Mhux komuni</u> Vista mcajpra <u>Rari</u> Okkluzjoni tal-arterja retinali [#]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<u>Komuni***</u> Aggravar tal-gotta <u>Mhux komuni</u> Dijabete mellitus, iperlipidemija, tnaqqis fl-aptit, żieda 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, burdata depressa [#] , disturb tal-irqad [#]
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni</u> Ugħigh ta' ras, sturdament <u>Mhux komuni</u> Parasteżija, emipareżi, ngħas, letargija [#] , bidla fit-togħma, ipoesteżija, iposomija <u>Rari</u> Ageusja [#] , sensazzjoni ta' ħruq [#]
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<u>Mhux komuni</u> Tinnitus <u>Rari</u> Vertigo [#]
Disturbi fil-qalb	<u>Mhux komuni</u> Fibrillazzjoni atrijali, palpitazzjonijiet, ECG anormali, aritmija [#] <u>Rari</u> Mewt zoptu ġejja mill-qalb*
Disturbi vaskulari	<u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja, ħmura fil-wiċċ, fwawar ta' shana <u>Rari</u> Kollass ċirkulatorju [#]
Disturbi tas-sistema respiratorja	<u>Komuni</u> Qtugħ ta' nifs <u>Mhux komuni</u> Bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel [#] , sogħla, flissjoni [#] <u>Rari</u> Pnewmonja [#]
Disturbi gastrointestinali	<u>Komuni</u> Dijarea**, tqalligh <u>Mhux komuni</u> Ugħigh addominali, Ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq [#] , nefħa fl-addome, marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, ħalq xott,

	dispepsja, stitikezza, purgar ta' spiss, gass, skomdità gastro-intestinali, ulċera tal-halq, nefha fix-xoffa[#], pankreatite <u>Rari</u> Perforazzjoni gastrointestinali[#], stomatite[#]
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*, ġerha fil-fwied*, kolecistite[#]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<u>Komuni</u> Raxx (inklużi għadd ta' tipi ta' raxx differenti irrappurtati b'frekwenzi aktar baxxi, ara hawn taht), ħakk <u>Mhux komuni</u> Dermatite, urtikarja, ġilda titlef il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, iperidrozi, alopeċja, ekżema[#], ħmura, tegħreq ħafna matul il-lejl[#], psorijasi[#], raxx bil-ħakk[#] <u>Rari</u> Nekrolisi epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, angjoedema*, reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi*, raxx mal-ġisem kollu (serju)*, raxx bil-qxur, raxx follikulari, raxx vesikulari, raxx pustulari, raxx bi ħmura, raxx morbilliforme
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue	<u>Komuni</u> Artralġja, majalġja, uġiġh fil-partijiet estremi tal-ġisem (riġlejn u dirgħajn)[#] <u>Mhux komuni</u> Artrite, uġiġh muskuloskeletal, dgħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, bursite, nefha fil-ġogi[#], uġiġh fid-dahar[#], ebusija muskuloskeletal[#], ebusija tal-ġogi <u>Rari</u> Rabdomajelosi*, sindrome rotator cuff[#], polimajalġja reumatika[#]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	<u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza renali, nefrolitajasi, ematurja, pollakurja, protejnurja, urġenza biex tgħaddi l-awrina, infezzjoni fl-apparat tal-awrina[#] <u>Rari</u> Nefrite fit-tubuli tal-interstizzju*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<u>Mhux komuni</u> Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<u>Komuni</u> Edima, għeja <u>Mhux komuni</u> Uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, uġiġh[#], telqa tal-ġisem[#] <u>Rari</u> Għatx, thossok shun[#]
Investigazzjonijiet	<u>Mhux komuni</u> Żieda ta' amylase fid-demmm, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-għadd tal-WBC, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, żieda tal-kreatinina fid-demmm, tnaqqis fl-emoglobina, żieda tal-urea fid-demmm, żieda tat-triglicerajds fid-demmm, żieda tal-kolesterol fid-demmm, tnaqqis tal-hematokrit, żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demmm, jiżdied il-potassium fid-demmm, żieda fl-INS[#] <u>Rari</u> Żieda tal-glucose fid-demmm, jittawwal il-hin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demmm, żieda

	tal-alkaline phosphatase fid-demm, zieda fil-creatine phosphokinase fid-demm*
Wġiġh, avvelenament, u kumplikazzjonijiet tal-proċedura	<u>Mhux komuni</u> <u>Tbenġil</u> [#]

* 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.

[#] Reazzjonijiet avversi li ġejjin minn studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni

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 jgħallaw, assoċjati ma' b'żiejaq jew feriti fil-muġu u irritazzjoni fl-għajnejn. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal febuxostat jistgħu jiġu assoċjati mas-sintomi li ġejjin: reazzjonijiet tal-ġilda karatterizzati b'eruzzjoni ta' infiltrazzjoni makulopapulari, raxxijiet mal-ġisem kollu jew bi qxur, iżda wkoll feriti fil-ġilda, edima fil-wieċ, deni, anomalitajiet tad-demm bħal tromboċitopenija u eosinofilja, u l-involvement ta' wieħed 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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

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 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 u sigurtà klinika

L-effikaċja ta' ADENURIC intweriet f'tlett studji pivotali ta' Fażi 3 (iż-żewġ studji pivotali APEX u FACT, u l-istudju ieħor addizzjonali CONFIRMS deskritti hawn taht) li twettqgħu f'4101 pazjent b'iperuriċimja u gotta. F'kull studju pivotali ta' Fażi 3, ADENURIC wera ħila 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' Fażi 3 CONFIRMS, li r-riżultati tiegħu saru disponibbli wara li l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' ADENURIC 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 inklużi pazjenti bi trappant 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' Fażi 3, randomised, double-blind u multicenter. Elf u tnejn u sebghin (1072) pazjent kienu randomised: plaċebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 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 rrakkomandata) intużat bħala doża ta' valutazzjoni tas-sigurtà.

L-istudju APEX wera superjorità statistikament sinifikanti taż-żewġ gruppi ta' kura ta' ADENURIC 80 mg QD u ta' ADENURIC 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' doża 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' Fażi 3, randomised, double-blind u multicenter. Seba' mija u sittin (760) pazjent kienu randomised: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 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' ADENURIC 80 mg u ta' ADENURIC 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' doża konvenzjonali ta' allopurinol 300 mg, biex inaqqsu u jżommu l-sUA taht 6 mg/dL (357 µmol/L).

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

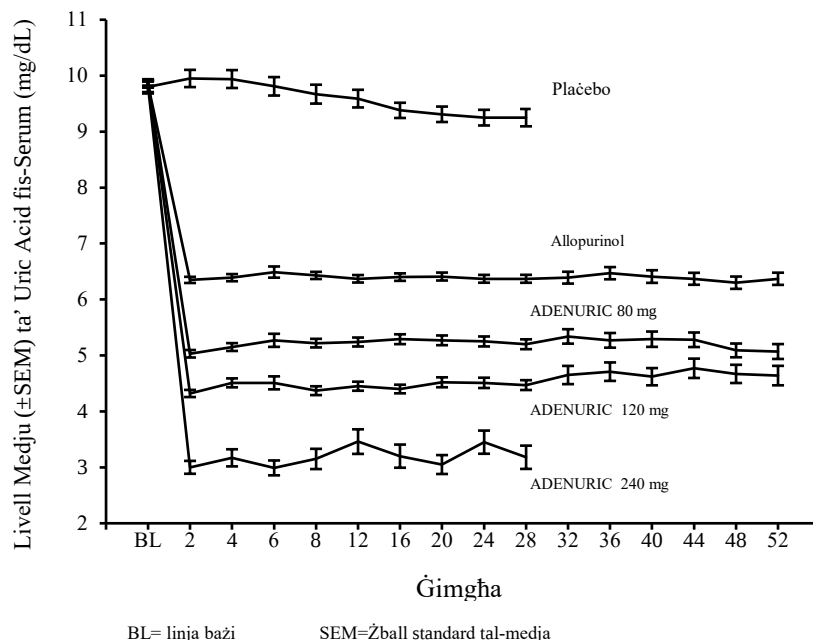
Tabella 2
Proporzjon ta' Pazjenti b'Livelli ta' Uric Acid fis-Serum <6.0 mg/dL (357µmol/L)
L-Aħħar Tliet Żjajar ta' Kull Xahar

Studju	ADENURIC 80 mg QD	ADENURIC 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-analiżi. * p < 0.001 vs allopurinol, # p < 0.001 vs 80 mg			

Il-hila ta' ADENURIC 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' Fażi 3 huma muriġa f'Figura 1.

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



Nota: 509 pazjent irċievw allopurinol 300 mg QD; 10 pazjenti bi krejatinina 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 rrakkomandata.

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fażi 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 iperuriċemija. Elfejn mitejn u disgħa u sittin (2269) pazjent kienu mgħažulin għall-għarrieda: ADENURIC 40 mg QD (n=757), ADENURIC 80 mg QD (n=756), jew allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Mill-anqas 65% tal-pazjenti kellhom indeboliment renali hafif-moderat (bi tneħħija tal-krejinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obbligatorju 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 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-krejinina 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. ADENURIC 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-placebo.

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

Analiżi f'pazjenti bil-gotta u indeboliment tal-kliwi 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 ADENURIC laħaq 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-placebo.

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-ġimghat ta' profilassi, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'120 mg febuxostat (36%) kienu jeħtieġu kura għall-aggravar tal-gotta meta mqabbla ma' febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) u placebo (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 Ġimgha 8 u Ġimgha 28. L-aggravar tal-gotta fl-aħħar 4 ġimghat tal-istudju (Ġimghat 24-28) deher fi 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) u 20% (placebo) tal-individwi.

Studju FACT: Waqt il-perijodu ta' 8 ġimghat 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 ġimghat, il-frekwenzi tal-aggravar żdiedu u biż-żmien naqsu bil-mod (64% u 70% tal-individwi irċievew kura għall-aggravar tal-gotta minn Ġimgha 8-52). L-aggravar tal-gotta waqt l-aħħar 4 ġimghat (Ġimghat 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 laħaq livell medju ta' urate fis-serum wara l-linja bażi ta' ≥ 6.0 mg/dL waqt l-aħħar 32 ġimgha tal-perjodu ta' kura (intervalli Ġimgha 20-Ġimgha 24 sa Ġimgha 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' Fażi 3 li dam 3 snin għall-pazjenti li kienu temmew l-istudji pivali ta' Fażi 3 (APEX jew FACT). Totali ta' 1086 pazjent kienu ingaġġati: ADENURIC 80 mg QD (n=649), Adenuric 120 mg QD (n=292) u allopurinol 300mg/100mg QD (n=145). Madwar 69% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn bidla biex jiksibu 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 jinħtieġu 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 bażi fl-Aħħar Żjara.

L-istudju FOCUS (TMX-01-005) kien studju ta' 5 snin ta' Fażi 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 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 jiksibu 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 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 miżjudi 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).

Studji fit-tul wara t-tqegħid fis-suq

L-istudju CARES kien prova b'hafna ċentri, arbitrarja, ta' nuqqas ta' infejorità, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li qabbel riżultati CV b'febuxostat versus allopurinol f'pazjenti bil-gotta u storja ta' mard CV serju inklużi MI, rikoverar l-isptar għal angina mhux stabbli, proċedura ta' vaskularizzazzjoni mill-ġdid ta' arterja fil-qalb jew fil-moħħ, puplesija, rikoverar l-isptar għal attakk iskemiku temporanju, mard vaskulari periferali, jew dijabete mellitus bi xhieda ta' mard mikrovaskulari jew makrovaskulari. Biex tinkiseb sUA inqas minn 6 mg/dL, id-doża ta' febuxostat żdiedet bil-mod il-mod minn 40 mg sa 80 mg (irrispettivament mill-funzjoni tal-kliwi) u d-doża ta' allopurinol żdiedet b'żidiet ta' 100 mg minn 300 sa 600 mg f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi u indeboliment hafif tal-kliwi u minn 200 sa 400 mg f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi.

L-iskop finali primarju f'CARES kien iż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE, kompost ta' MI mhux fatali, puplesija mhux fatali, mewt CV u angina mhux stabbli b'rivaskularizzazzjoni urġenti tal-qalb.

L-iskopijiet finali (primarji u sekondarji) ġew analizzati skont l-analiżi bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intention-to-treat) inklużi l-individwi kollha li ntaġġu b'mod arbitrarju u rċievew mill-inqas doża waħda ta' medikina tal-istudju b'mod li la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża.

Globalment 56.6% tal-pazjenti waqqfu t-trattament tal-prova qabel iż-żmien u 45% tal-pazjenti ma temmewx il-visti kollha tal-prova.

B'kollox, 6,190 pazjent ġew segwiti għal medjan ta' 32 xahar u l-medjan tat-tul tal-esponiment kien 728 jum għall-pazjenti fil-grupp ta' febuxostat (n 3,098) u 719-il jum fil-grupp ta' allopurinol (n 3,092).

L-iskop finali primarju MACE sehh b'rati jixxiebbu fil-gruppi tat-trattament ta' febuxostat u allopurinol (10.8% vs. 10.4% tal-pazjenti, rispettivament; proporzjon ta' periklu [HR, hazard ratio] 1.03; intervall ta' kunfidenza ta' 95% ripetut, two-sided [CI, confidence interval] 0.89-1.21).

Fl-analiżi tal-komponenti individwali ta' MACE, ir-rata ta' mwiet CV kienet oghla b'febuxostat milli b'allopurinol (4.3% vs. 3.2% tal-pazjenti; HR 1.34; 95% CI 1.03-1.73). Ir-rati tal-avvenimenti oħra ta' MACE kienu jixxiebbu fil-gruppi ta' febuxostat u ta' allopurinol, i.e. MI mhux fatali (3.6% vs. 3.8% tal-pazjenti; HR 0.93; 95% CI 0.72-1.21), puplesija mhux fatali (2.3% vs. 2.3% tal-pazjenti; HR 1.01; 95% CI 0.73-1.41) u rivaskularizzazzjoni urġenti minhabba angina mhux stabbli (1.6% vs. 1.8% tal-pazjenti; HR 0.86; 95% CI 0.59-1.26). Ir-rata ta' mortalità minn kull kawża kienet ukoll oghla b'febuxostat milli b'allopurinol (7.8% vs. 6.4% tal-pazjenti; HR 1.22; 95% CI 1.01-1.47), li kienet gejjja prinċipalment mir-rati oghla ta' mwiet CV f'dak il-grupp (ara sezzjoni 4.4).

Ir-rati aġġudikati ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, dħul l-isptar għal aritmiji mhux assoċjati ma' iskemija, avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, u rikoverar l-isptar għal attakki iskemiċi temporanji kienu komparabbli għal febuxostat u allopurinol.

L-Istudju FAST kien studju prospettiv, randomizzat, open-label, bl-iskop finali blinded li qabbel il-profil ta' sigurtà CV ta' febuxostat ma' allopurinol f'pazjenti b'iperuriċimja kronika (f'kundizzjonijiet fejn id-depożizzjoni tal-urate kien diġà seħħ) u fatturi ta' riskju CV (jiġifieri pazjenti ta' 60 sena jew akbar u b'tal-inqas fattur wieħed ieħor ta' riskju CV). Pazjenti eliġibbli rċewew trattament b'allopurinol qabel ir-randomizzazzjoni, u kienu meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta kien hemm bżonn, skont ġudizzju kliniku, rakkomandazzjonijiet EULAR u l-posoloġija approvata. Fl-aħħar tal-fażi lead-in ta' allopurinol, pazjenti b'livell sUA ta' <0.36 mmol/L (<6 mg/dL) jew li rċewew doża massima tollerata jew id-doża massima liċenzjata ta' allopurinol kienu randomizzati f'ratio ta' 1:1 biex jirċievu trattament b'febuxostat jew allopurinol. L-iskop finali primarju tal-istudju FAST kien il-hin għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe avveniment inkluż fl-iskop finali kompost Kollaborattiv ta' Trialists ta' Kontra l-Plejlits (APTC, Antiplatelet Trialists' Collaborative), li inkuda: i) dħul l-isptar għal MI li mhux fatali/sindrome koronarja akuta (ACS, acute coronary syndrome) pożittiva għall-biomarker; ii) puplesija mhux fatali; iii) mewt minhabba avveniment CV. L-analiżi primarja kienet ibbażata fuq approwċ ta' fuq it-trattament (OT, on-treatment).

Kollox ma' kollox, 6128 pazjent kienu randomizzati, 3063 għal febuxostat u 3065 għal allopurinol. Fl-analiżi OT primarja, febuxostat ma kienx inferjuri għal allopurinol fl-inċidenza tal-iskop finali primarju, li seħħ f'172 pazjent (1.72/100 sena ta' pazjent) fuq febuxostat meta mqabbel ma' 241 pazjent (2.05/100 sena ta' pazjent) fuq allopurinol, b'HR aġġustata ta' 0.85 (95% CI: 0.70, 1.03), $p < 0.001$. L-analiżi OT tal-iskop finali primarju fis-sottogrupp ta' pazjenti b'passat ta' MI, puplesija jew ACS ma wriet l-ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi ta' trattament: kien hemm 65 (9.5%) pazjent b'avvenimenti fil-grupp tal-febuxostat u 83 (11.8%) pazjent b'avvenimenti fil-grupp tal-allopurinol; HR aġġustata 1.02 (95% CI: 0.74-1.42); $p = 0.202$.

It-trattament b'febuxostat ma kienx assoċjat ma żieda f'mewt CV jew mewt mill-kawżi kollha, fit-total jew fis-sottogrupp ta' pazjenti b'passat fil-linja bażi ta' MI, puplesija jew ACS. Kollox ma' kollox, kien hemm inqas imwiet fil-grupp ta' febuxostat (62 mewt CV u 108 mewt mill-kawżi kollha), milli fil-grupp ta' allopurinol (82 mewt CV u 174 mewt mill-kawżi kollha).

Kien hemm tnaqqis ikbar fil-livelli tal-aċidu uriku fuq trattament b'febuxostat meta mqabbla ma' trattament b'allopurinol.

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 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 żieda 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 siegħa.

Saru analiżi tal-farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni f'211-il pazjent b'iperuriċimja u gotta, kkurati b'ADENURIC 40-240 mg QD. Ġeneralment, il-parametri farmakokinetiċi ta' febuxostat stmati minn dawn l-analiżi huma konsistenti ma' daww miksba 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 ġietx studjata.

Wara doži orali multipli ta' 80 mg darba kuljum jew doża waħda ta' 120 mg ma' ikla b'hafna 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 ġie ttestjat (doża multipla ta' 80 mg). Għalhekk, ADENURIC 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-twahħil 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-twahħil mal-proteini fil-plażma tal-metaboliti attivi jvarja minn madwar 82% sa 91%.

Biotrasformazzjoni

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 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-rotta epatika kif ukoll mir-rotta 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 doži multipli ta' 80 mg ta' ADENURIC f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, 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 $\mu g \cdot h/mL$ fil-grupp b'funzjoni renali normali għal 13.2 $\mu g \cdot h/mL$ fil-grupp b'indeboliment renali severi. C_{max} u l-AUC tal-metaboliti attivi żdiedu sa darbtejn u 4 darbiet, rispettivament. Iżda, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat.

Indeboliment epatiku

Wara doži multipli ta' 80 mg ta' ADENURIC f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), C_{max} u l-AUC ta' febuxostat u l-metaboliti tiegħu ma nbidilx 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 doži orali multipli ta' ADENURIC fl-anzjani kif imqabbel ma' individwi b'saħħithom iżgħar.

Sess

Wara doži orali multipli ta' ADENURIC, C_{max} u l-AUC kienu 24% u 12% oġġla 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studji li m'humix kliniċi, effetti generalment deħru f'esponimenti aktar għolja mill-massimu tal-esponiment uman.

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 jiġi evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Karċinogeniċità, mutagenesi, indeboliment fil-fertilità

F'firien maskili, żieda statistikament sinifikanti fit-tumuri tal-bużżeġa 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 żieda sinifikanti fl-ebda tip ta' tumor ieħor fil-grieden jew firien maskili jew femminili. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati konsekwenza tal-metaboliżmu ta' purine u tal-kompożizzjoni tal-awrina speċifiċi għall-ispeċi u tal-ebda rilevanza għall-użu kliniku.

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

Febuxostat f'doži 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 ħsara lill-fetu minhabba febuxostat. Kien hemm tossiċità 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 teratoloġiċi, 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' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal hydrated

Kisja tal-pillola

Opadry II, Isfar, 85F42129 fih:
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide(E171)
Macrogols 3350
Talc
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn kondizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

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

Folja ċara (Aclar/PVC/Aluminju jew PVC/PE/PVDC/Aluminju) ta' 14-il pillola.

ADENURIC 80 mg huwa disponibbli f'daqsijiet tal-pakkett ta' 14, 28, 42, 56, 84 u 98 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Il-Lussemburgu

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

EU/1/08/447/001
EU/1/08/447/002
EU/1/08/447/005
EU/1/08/447/006
EU/1/08/447/007
EU/1/08/447/008
EU/1/08/447/013
EU/1/08/447/014
EU/1/08/447/015
EU/1/08/447/016
EU/1/08/447/017
EU/1/08/447/018

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 April 2008
Data tal-aħħar tiġdid: 20 Diċembru 2012

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADENURIC 120 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg ta' febuxostat.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 114.75 mg ta' lactose monohydrate

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli forma ta' kapsula, sofor ċari sa sofor, miksija b'rita, minquxa b'“120” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ADENURIC hu indikat għal trattament ta' iperuriċimja kronika f'kundizzjonijiet fejn diġà sehhiet depożizzjoni ta' urate (inkluż passat, jew preżenza ta' artrite tofus u/jew tal-gotta).

ADENURIC hu indikat għal prevenzjoni u trattament ta' iperuriċemija f'pazjenti adulti fuq kimoterapija għal malinni ematoloġiċi f'riskju intermedjarju sa għoli ta' Sindrome ta' Lisi ta' Tumur (Tumor Lysis Syndrome, TLS) .

ADENURIC huwa indikat fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Gotta: Id-doża orali rrakkomandata ta' ADENURIC 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 ADENURIC 120 mg darba kuljum.

ADENURIC jaħdem malajr biżżejjed 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 (357µmol/L).

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

Sindrome tal-Lisi tat-Tumur: Id-doża orali rrakkomandata ta' ADENURIC hi 120 mg darba kuljum mingħajr ma jitqies l-ikel.

ADENURIC għandu jinbeda 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-tul tal-kimoterapija fuq ġudizzju mediku.

Anzjani

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

Indeboliment renali

L-effikaċġa u s-sigurtà ma ġewx stmati għal kollox f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija 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-effikaċġa u s-sigurtà ta' febuxostat ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh Klassi C).

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' Fażi 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-effikaċġa ta' ADENURIC fi tfal taħt it-18-il sena ma ġewx stabbiliti. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

ADENURIC għandu jittiehed mill-ħalq u jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1 (ara wkoll sezzjoni 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi kardjovaskulari

Kura ta' iperuriċimja kronika

F'pazjenti b'mard kardjovaskulari serju li jkun diġà hemm qabel (eż. infart mijokardijaku, puplesija jew angina li mhux stabbli), waqt l-iżvilupp tal-prodott u fi studju wiehed wara r-reġistrazzjoni (CARES), kienu osservati numru ikbar ta' avvenimenti kardjovaskulari fatali b'febuxostat meta mqabbla ma' allopurinol.

Madankollu, fi studju sussegwenti wara r-reġistrazzjoni (FAST), febuxostat ma kienx inferjuri għal allopurinol fl-inċidenza ta' avvenimenti kardjovaskulari kemm fatali u daww li mhux fatali.

It-trattament f'dan il-grupp ta' pazjenti għandu jsir b'kawtela u għandhom ikunu mmonitorjati regolarmet. Għal iktar dettalji dwar sigurtà kardjovaskulari ta' febuxostat irreferi għal sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1.

Prevenzjoni u kura ta' pazjenti b' iperuriċimja 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'ADENURIC għandhom jkollhom sorveljazzjoni kardjoloġika kif klinikament xieraq.

Allergija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

Rapporti rari ħafna 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-każijiet, dawn ir-reazzjonijiet seħħew waqt l-ewwel xahar ta' terapija b'febuxostat. Xi wħud 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 ematologiku, renali jew epatiku f'xi każijiet.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u jkunu monitorati mill-qrib għas-sintomi ta' reazzjonijiet allergici/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, jseħħu peress li t-twaqqif bikri huwa assoċjat ma' pronjosi aħjar. Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjonijiet allergici/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' jseħħ 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 haġna (eż. mard malinn u l-kura tiegħu, sindrome Lesch-Nyhan) il-konċentrazzjoni assoluta ta' xanthine fl-awrina tista', f'każijiet rari, tiżdied biżżejjed biex tħalli depożizzjoni fl-apparat tal-awrina. Din ma gietx osservata fl-istudju kliniku ewlieni b'ADENURIC 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 żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' mercaptopurine/azathioprine fil-plażma li tista' twassal għal tossiċità severa.

Meta l-użu fl-istess waqt ma jkunx jista' jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis tad-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għall-20% jew anqas tad-doża li kienet giet ordnata qabel sabiex jiġu evitati effetti ematologici possibbli (ara sezzjonijiet 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 tossici.

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 jgħalew l-livelli ta' theophylline fil-plażma. M'hemmx dejta għal febuxostat 120 mg.

Disturbi fil-fwied

Waqt studji klinici 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 żieda fil-valuri ta' TSH ($>5.5 \mu\text{IU/mL}$) 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-medicina.

Sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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 żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini li twassal għall-majelotossicità.

F'każ ta' għoti flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għall-20% jew anqas tad-doża li kienet giet ordnata qabel (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Is-suffiċjenza tal-aġġustament fid-doża proposta, li kienet ibbażata fuq analiżi ta' mmudellar u simulazzjoni minn dejta ta' qabel l-użu kliniku fil-firien, kienet ikkonfermata bir-riżultati ta' studju kliniku fuq l-interazzjoni bejn medicina u oħra f'voluntiera f'saħħithom, li rċiew azathioprine 100 mg waħdu u doża mnaqqsa ta' azathioprine (25 mg) f'kombinazzjoni ma' febuxostat (40 jew 120 mg).

Ma sarux studji ta' interazzjoni tal-mediċini 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 tħassib 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 eskluża.

Rosiglitazone/sottostrati ta' CYP2C8

Intwera li febuxostat huwa inibitur dgħajef ta' CYP2C8 *in vitro*. Fi studju fuq individwi b'saħħithom, meta febuxostat 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 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 żieda 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' żieda 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 żieda 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 żieda fil-metabolizmu u tnaqqis fl-effikaċja ta' febuxostat. Għalhekk sorveljanza tal-uric acid fis-serum hija rrakkomandata ġimgha sa ġimagħtejn wara l-bidu tal-kura b'induttur qawwi tal-glukuronidazzjoni. Bil-maqlub, waqfien tal-kura b'induttur tista' twassal għal żieda fil-livelli ta' febuxostat fil-plażma.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat jista' jingħata flimkien ma' colchicine jew indomethacin bl-ebda hteġa 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 dgħajef ta' CYP2D6 *in vitro*. Fi studju f'individwi b'saħħithom, 120 mg ADENURIC QD wassal għal żieda medja ta' 22% fl-AUC ta' desipramine, substrat ta' CYP2D6 u dan jindika l-potenzjal ta' effett inibitorju dgħajef 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, hlaq 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 jitneħhiex 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 jerdgħu. Riskju għal tarbija li qed titreddgħa ma jistax jiġi 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' ADENURIC fuq il-fertilità tal-bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nġhas, sturdament, parasteżija, u vista mċajpra kienu rappurtati bl-użu ta' Febuxostat.. Pazjenti għandhom joqgħodu attenti qabel isuq, iħaddmu magni jew jipparteċipaw f'attivitajiet perikolużi sakemm ikunu ċerti biżżejjed li ADENURIC 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), studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni (studju FAST: 3001 individwu kkurati tal-inqas b'doża minn 80 mg sa 120 mg) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti bil-gotta huma aggravar tal-gotta, anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, dijarea, tqalligh, uġiġh ta' ras, sturdament, dispnea, raxx, ħakk, artralġja, majalġja, uġiġh fit-truf, edima u gheja. 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 sistemiċi, u avvenimenti rari ta' mewt zoptu ġejja mill-qalb, seħħew 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 seħħew f'pazjenti ikkurati b'febuxostat huma mnizżla hawn taht. Il-frekwenzi huma bbażati fuq studji u esperjenzi ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti bil-gotta.

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<u>Rari</u> Panċitopenija, tromboċitopenija, agranuloċitozi*, anemija [#]
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, ipotirojdiżmu [#]
Disturbi fl-għajnejn	<u>Mhux komuni</u> Vista mċajpra <u>Rari</u> Okklużjoni tal-arterja retinali [#]
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, burdata depressa [#] , disturb tal-irqad [#]
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni</u> Uġiġh ta' ras, sturdament <u>Mhux komuni</u> Parasteżija, emiparezi, nġhas, letargija [#] , bidla fit-togħma, ipoesteżija, iposomija <u>Rari</u> Ageusja [#] , sensazzjoni ta' ħruq [#]
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<u>Mhux komuni</u> Tinnitus

	<u>Rari</u> Vertigo [#]
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), aritmija [#] <u>Rari</u> Mewt zoptu ġejja mill-qalb*
Disturbi vaskulari	<u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja, ħmura fil-wiċċ, fwawar ta' shana, emorraġġja (ara sezzjoni Sindrome tal-Lisi tat-Tumur) <u>Rari</u> Kollass ċirkulatorju [#]
Disturbi tas-sistema respiratorja	<u>Komuni</u> Qtuġh ta' nifs <u>Mhux komuni</u> Bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel [#] , sogħla, flissjoni [#] <u>Rari</u> Pnewmonja [#]
Disturbi gastro-intestinali	<u>Komuni</u> Dijarea**, tqalligh <u>Mhux komuni</u> Ugigh addominali, Ugigh addominali fin-naħa ta' fuq [#] , nefħa fl-addome, marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, ħalq xott, dispepsja, stitikezza, purgar ta' spiss, gass, skomdità gastro-intestinali, ulċera tal-ħalq, nefħa fix-xoffa [#] , pankreatite <u>Rari</u> Perforazzjoni gastrointestinali [#] , stomatite [#]
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, suffejra*, ġerħa fil-fwied*, kolecistite [#]
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), ħakk <u>Mhux komuni</u> Dermatite, urtikarja ġilda titlef il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, iperidrozi, alopeċja, ekżema [#] , ħmura, tegħreq ħafna matul il-lejl [#] , psorijasi [#] , raxx bil-ħakk [#] <u>Rari</u> Nekrolisi epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, angjoedema*, reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi*, raxx mal-ġisem kollu (serju)*, raxx bil-qxur, raxx follikulari, raxx vesikulari, raxx pustulari, raxx bi ħmura, raxx morbilliforme,
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue	<u>Komuni</u> Artralġja, majalġja, ugigh fit-truf [#] <u>Mhux komuni</u> Artrite, ugigh muskuloskeletal, dgħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, bursite, nefħa fil-ġogi [#] , ugigh fid-dahar [#] , ebusija muskuloskeletal [#] , ebusija tal-ġogi <u>Rari</u>

	Rabdomajelosi*, sindrome rotator cuff [#] , polimajalgja reumatika [#]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	<u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza renali, nefrolitajasi, ematurja, pollakurja, protejnurja, urġenza biex tghaddi l-awrina, infezzjoni fl-apparat tal-awrina [#] <u>Rari</u> Nefrite fit-tubuli tal-interstizzju*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<u>Mhux komuni</u> Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<u>Komuni</u> Edima, għeja <u>Mhux komuni</u> Ugħiġ fis-sider, skumdità fis-sider, ugħiġ [#] , telqa tal-ġisem [#] <u>Rari</u> Għatx, thossok sħun [#]
Investigazzjonijiet	<u>Mhux komuni</u> Żieda ta' amylase fid-dem, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-għadd tal-WBC, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, żieda tal-kreatinina fid-dem, tnaqqis fl-emoglobina, żieda tal-urea fid-dem, żieda tat-triglicerajds fid-dem, żieda tal-kolesterol fid-dem, tnaqqis tal-hematokrit, żieda tal-lactate dehydrogenase fid-dem, jiżdied il-potassium fid-dem, żieda fl-INR [#] <u>Rari</u> Żieda tal-glucose fid-dem, jittawwal il-ħin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-għadd ta' ċelluli ħomor fid-dem, żieda tal-alkaline phosphatase fid-dem, żieda fil-creatine phosphokinase fid-dem*
Wgħiġ, avvelenament, u kumplikazzjonijiet tal-proċedura	<u>Mhux komuni</u> <u>Tbenġil</u> [#]

* 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.

[#] Reazzjonijiet avversi li ġejjin minn studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni

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' b'żiejaq jew feriti fil-muġu u irritazzjoni fl-għajnejn. Reazzjonijiet ta' sensittività 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, anomalitajiet tad-dem bħal trombocitopenija u eosinofilja, u l-involviment ta' wieħed 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' Fażi 3 FLORENCE (FLO-01) li qabbel febuxostat ma' allopurinol (346 pazjent li kienu qed jieħdu kimoterapija għal malinni ematoloġiċi 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 tħassib partikulari dwar is-sigurtà aktar mill-esperjenza preċedenti b'ADENURIC fil-gotta, bl-eċċezzjoni tat-tliet reazzjonijiet avversi (elenkati hawn fuq f'tabella 1).

Effetti kardijaċi:

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

Effetti vaskulari:

Mhux komuni: Emorraġija

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjoni kontra l-gotta, preparazzjonijiet li jinibixxu l-produzzjoni 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 jilħaq 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 u sigurtà klinika

Gotta

L-effikaċja ta' ADENURIC intweriet f'tlett studji pivotali ta' Fażi 3 (iż-żewġ studji pivotali APEX u FACT, u l-istudju ieħor addizzjonali CONFIRMS deskritti hawn taħt) li twettqgħu f'4101 pazjent b'iperuriċimja u gotta. F'kull studju pivotali ta' Fażi 3, ADENURIC wera ħila 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' Fażi 3 CONFIRMS, li r-riżultati tiegħu saru disponibbli wara li l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' ADENURIC 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 inklużi pazjenti bi trapijant 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' Fażi 3, randomised, double-blind u multicenter. Elf u tnejn u sebghin (1072) pazjent kienu randomised: plaċebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 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-oġġla doża rrakkomandata) intużat bħala doża ta' valutazzjoni tas-sigurtà.

L-istudju APEX wera superjorità statistikament sinifikanti taż-żewġ gruppi ta' kura ta' ADENURIC 80 mg QD u ta' ADENURIC 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 μ mol/L) (ara Tabella 2 u Figura 1).

Studju FACT: L-Istudju ta' Febuxostat Ikkontrollat b'Allopurinol (FACT) kien studju ta' 52 ġimgħa, ta' Fażi 3, randomised, double-blind u multicenter. Seba' mija u sittin (760) pazjent kienu randomised: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 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' ADENURIC 80 mg u ta' ADENURIC 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' doża konvenzjonali ta' allopurinol 300 mg, biex inaqqsu u jżommu l-sUA taht 6 mg/dL (357 μ mol/L).

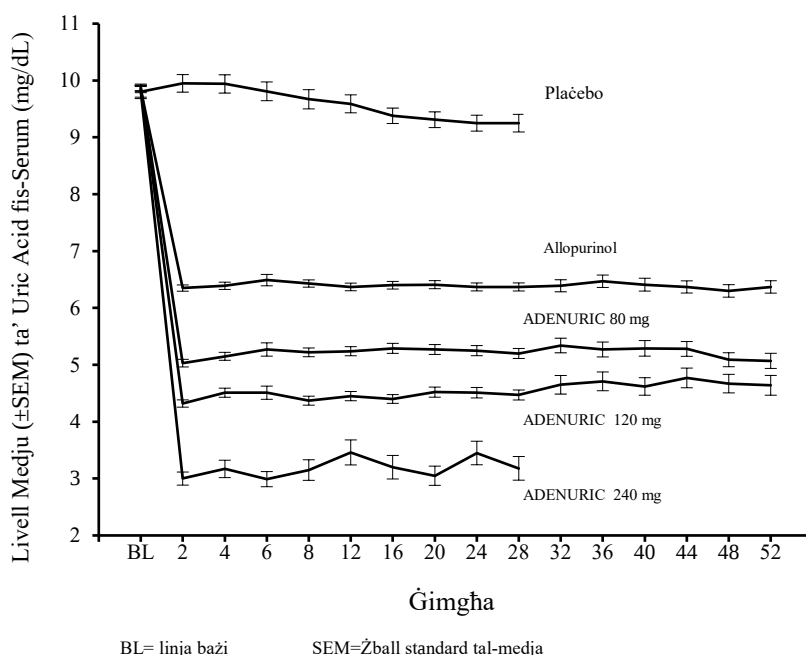
Tabella 2 tiġbor ir-riżultati tal-mira primarja tal-effikaċja:

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

Studju	ADENURIC 80 mg QD	ADENURIC 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-analiżi. * p < 0.001 vs allopurinol, # p < 0.001 vs 80 mg			

Il-hila ta' ADENURIC 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 μ mol/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' Fażi 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-ogħla doża rrakkomandata.

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fazi 3, randomized, kontrollat, ta' 26-ġimġha 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 iperuriċemija. Elfejn mitejn u disgħa u sittin (2269) pazjent kienu mgħażulin għall-għarrieda: ADENURIC 40 mg QD (n=757), ADENURIC 80 mg QD (n=756), jew allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Mill-anqas 65% tal-pazjenti kellhom indeboliment renali ħafif-moderat (bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obligatorju fuq il-perijodu ta' 26-ġimġha.

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. ADENURIC 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-placebo.

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

Analizi f'pazjenti bil-gotta u indeboliment tal-kliwi kien definit b'mod retrospettiv fl-istudju CONFIRMS, u wera li febuxostat kien aktar effikaċi 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 ADENURIC lahaq l-mira primarja tal-effikaċja (sUA < 6.0 mg/dL fl-aħħar 3 żjara) 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-placebo.

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-ġimgħat 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 placebo (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 Ġimgħa 8 u Ġimgħa 28. L-aggravar tal-gotta fl-aħħar 4 ġimgħat tal-istudju (Ġimgħat 24-28) deher fi 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) u 20% (placebo) tal-individwi.

Studju FACT: Waqt il-perijodu ta' 8 ġimgħat 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 ġimgħat, il-frekwenzi tal-aggravar żdiedu u biż-żmien naqsu bil-mod (64% u 70% tal-individwi irċievew kura għall-aggravar tal-gotta minn Ġimgħa 8-52). L-aggravar tal-gotta waqt l-aħħar 4 ġimgħat (Ġimgħat 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 ġimgħa tal-perijodu ta' kura (intervalli Ġimgħa 20-Ġimgħa 24 sa Ġimgħa 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' Fażi 3 li dam 3 snin għall-pazjenti li kienu temmew l-istudji piviali ta' Fażi 3 (APEX jew FACT). Totali ta' 1086 pazjent kienu ingaġġati: ADENURIC 80 mg QD (n=649), Adenuric 120 mg QD (n=292) u allopurinol 300mg/100mg QD (n=145). Madwar 69% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn bidla biex jiksibu 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, irriżultaw għal fejqan komplut tat-tofus palpabbli mill-linja bażi fl-Aħħar Żjara.

L-istudju FOCUS (TMX-01-005) kien studju ta' 5 snin ta' Fażi 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 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 jiksibu 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 miżjudi 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).

Studji fit-tul wara t-tqegħid fis-suq

L-istudju CARES kien prova b'ħafna ċentri, arbitrarja, ta' nuqqas ta' infejorità, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li qabbel riżultati CV b'febuxostat versus allopurinol f'pazjenti bil-gotta u storja ta' mard CV serju inklużi MI, rikoverar l-isptar għal angina mhux stabbli, proċedura ta' vaskularizzazzjoni mill-gdid ta' arterja fil-qalb jew fil-mohħ, puplesija, rikoverar l-isptar għal attakk iskemiku temporanju, mard vaskulari periferali, jew dijabete mellitus bi xhieda ta' mard mikrovaskulari jew makrovaskulari. Biex tinkiseb sUA inqas minn 6 mg/dL, id-doża ta' febuxostat żdiedet bil-mod il-mod minn 40 mg sa 80 mg (irrispettivament mill-funzjoni tal-kliwi) u d-doża ta' allopurinol żdiedet b'żidiet ta' 100 mg minn 300 sa 600 mg f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi u indeboliment ħafif tal-kliwi u minn 200 sa 400 mg f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi.

L-iskop finali primarju f'CARES kien iż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE, kompost ta' MI mhux fatali, puplesija mhux fatali, mewt CV u angina mhux stabbli b'rivaskularizzazzjoni urġenti tal-qalb.

L-iskopijiet finali (primarji u sekondarji) ġew analizzati skont l-analiżi bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intention-to-treat) inklużi l-individwi kollha li ntagħżlu b'mod arbitrarju u rċievew mill-inqas doża waħda ta' medikazzjoni tal-istudju b'mod li la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża.

Globalment 56.6% tal-pazjenti waqqfu t-trattament tal-prova qabel iż-żmien u 45% tal-pazjenti ma temmewx il-visti kollha tal-prova.

B'kollha, 6,190 pazjent ġew segwiti għal medjan ta' 32 xahar u l-medjan tat-tul tal-esponiment kien 728 jum għall-pazjenti fil-grupp ta' febuxostat (n 3,098) u 719-il jum fil-grupp ta' allopurinol (n 3,092).

L-iskop finali primarju MACE sehh b'rati jixxiebhu fil-gruppi tat-trattament ta' febuxostat u allopurinol (10.8% vs. 10.4% tal-pazjenti, rispettivament; proporzjon ta' periklu [HR, hazard ratio] 1.03; intervall ta' kunfidenza ta' 95% ripetut, two-sided [CI, confidence interval] 0.89-1.21).

Fl-analiżi tal-komponenti individwali ta' MACE, ir-rata ta' mwiet CV kienet oġġla b'febuxostat milli b'allopurinol (4.3% vs. 3.2% tal-pazjenti; HR 1.34; 95% CI 1.03-1.73). Ir-rati tal-avvenimenti oħra ta' MACE kienu jixxiebhu fil-gruppi ta' febuxostat u ta' allopurinol, i.e. MI mhux fatali (3.6% vs. 3.8% tal-pazjenti; HR 0.93; 95% CI 0.72-1.21), puplesija mhux fatali (2.3% vs. 2.3% tal-pazjenti; HR 1.01; 95% CI 0.73-1.41) u rivaskularizzazzjoni urġenti minhabba angina mhux stabbli (1.6% vs. 1.8% tal-pazjenti; HR 0.86; 95% CI 0.59-1.26). Ir-rata ta' mortalità minn kull kawża kienet ukoll oġġla b'febuxostat milli b'allopurinol (7.8% vs. 6.4% tal-pazjenti; HR 1.22; 95% CI 1.01-1.47), li kienet ġejja prinċipalment mir-rati oġġla ta' mwiet CV f'dak il-grupp (ara sezzjoni 4.4).

Ir-rati aġġudikati ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, dħul l-isptar għal aritmiji mhux assoċjati ma' iskemija, avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, u rikoverar l-isptar għal attakki iskemiċi temporanji kienu komparabbli għal febuxostat u allopurinol.

L-Istudju FAST kien studju prospettiv, randomizzat, open-label, bl-iskop finali blindet li kkumpara l-profil ta' sigurtà CV ta' febuxostat versus allopurinol f'pazjenti b'iperuriċimja kronika

(f'kundizzjonijiet fejn id-depożizzjoni tal-urate kien diġà seħħ) u fatturi ta' riskju CV (jiġifieri pazjenti ta' 60 sena jew akbar u b'tal-inqas fattur wieħed ieħor ta' riskju CV). Pazjenti eliġibbli rċievew trattament b'allopurinol qabel ir-randomizzazzjoni, u kienu meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta kien hemm bżonn, skont gudiżżju kliniku, rakkomandazzjonijiet EULAR u l-posoloġija approvata. Fl-aħħar tal-fażi lead-in ta' allopurinol, pazjenti b'livell sUA ta' <0.36 mmol/L (<6 mg/dL) jew li rċievew doża massima tollerata jew id-doża massima liċenzjata ta' allopurinol kienu randomizzati f'ratio ta' 1:1 biex jirċievu trattament b'febuxostat jew allopurinol. L-iskop finali primarju tal-istudju FAST kien il-hin għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe avveniment inkluż fl-iskop finali kompost Kollaborattiv ta' Trialists ta' Kontra l-Plejtli (APTC, Antiplatelet Trialists' Collaborative), li inkuda: i) dhul l-isptar għal MI li mhux fatali/sindrome koronarja akuta (ACS, acute coronary syndrome) pożittiva għall-biomarker; ii) puplesija mhux fatali; iii) mewt minhabba avveniment CV. L-analiżi primarja kienet ibbażata fuq approwċ ta' fuq it-trattament (OT, on-treatment).

Kollox ma' kollox, 6128 pazjent kienu randomizzati, 3063 għal febuxostat u 3065 għal allopurinol. Fl-analiżi OT primarja, febuxostat ma kienx inferjuri għal allopurinol fl-inċidenza tal-iskop finali primarju, li seħħ f'172 pazjent (1.72/100 sena ta' pazjent) fuq febuxostat meta mqabbel ma' 241 pazjent (2.05/100 sena ta' pazjent) fuq allopurinol, b'HR aġġustata ta' 0.85 (95% CI: 0.70, 1.03), $p < 0.001$. L-analiżi OT tal-iskop finali primarju fis-sottogrupp ta' pazjenti b'passat ta' MI, puplesija jew ACS ma wriet l-ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi ta' trattament: kien hemm 65 (9.5%) pazjent b'avvenimenti fil-grupp tal-febuxostat u 83 (11.8%) pazjent b'avvenimenti fil-grupp tal-allopurinol; HR aġġustata 1.02 (95% CI: 0.74-1.42); $p = 0.202$.

It-trattament b'febuxostat ma kienx assoċjat ma żieda f'mewt CV jew mewt mill-kawżi kollha, fit-total jew fis-sottogrupp ta' pazjenti b'passat fil-linja bażi ta' MI, puplesija jew ACS. Kollox ma' kollox, kien hemm inqas imwiet fil-grupp ta' febuxostat (62 mewt CV u 108 mewt mill-kawżi kollha), milli fil-grupp ta' allopurinol (82 mewt CV u 174 mewt mill-kawżi kollha).

Kien hemm tnaqqis ikbar fil-livelli tal-aċidu uriku fuq trattament b'febuxostat meta mqabbla ma' trattament b'allopurinol.

Sindrome tal-Lisi tat-Tumur

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

FLORENCE kienet prova każwali (1:1) ewlenija, double-blind, ta' fażi III li qabblat ADENURIC 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 ematoloġiċi 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 ematoloġiċi li jkun 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'ADENURIC (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'ADENURIC 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 ADENURIC 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]; $p = 0.8488$ u 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 jiffaċċaw waqt it-trattament u reazzjonijiet avversi tal-medicina kienu 67.6% vs 64.7% u 6.4% vs 6.4% b'ADENURIC 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 ematoloġiċi f'riskju għoli ta' TLS f'każ li Rasburicase huwa kontraindikata jew mhux disponibbli; madanakollu, l-ebda tagħrif li jqabbel ADENURIC ma' Rasburicase mhuwa attwalment disponibbli.

L-effikaca u s-sigurta' ta' febuxostat ma gietx stabbilita f'pazjenti b'TLS akut u sever. f'pazjenti li ma marrux tajjeb f'terapiji 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 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 żieda 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 siegħat.

Saru analiżi tal-farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni f'211-il pazjent b'iperuriċimja u gotta, kkurati b'ADENURIC 40-240 mg QD. Ġeneralment, il-parametri farmakokinetiċi ta' febuxostat stmati minn dawn l-analiżi huma konsistenti ma' daww miksba 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 multipli ta' 80 mg darba kuljum jew doża waħda ta' 120 mg ma' iklar b'ħafna xaxam, kien hemm tnaqqis ta' 49% u ta' 38% f' C_{max} u tnaqqis ta' 18% u 16% fl-AUC, rispettivament. Iżda 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, ADENURIC 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 miksba 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 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 ifformati primarjament minn CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 jew CYP2C9 u febuxostat glucuronide kien ifformat primarjament minn UGT 1A1, 1A8, u 1A9.

Eliminazzjoni

Febuxostat huwa eliminat kemm mir-rotta epatika kif ukoll mir-rotta 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 doži multipli ta' 80 mg ta' ADENURIC f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, 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 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 żdiedu sa darbtejn u 4 darbiet, rispettivament. Iżda, 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' ADENURIC 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 doži orali multipli ta' ADENURIC fl-anzjani kif imqabbel ma' individwi b'saħħithom iżgħar.

Sess

Wara doži orali multipli ta' ADENURIC, C_{max} u l-AUC kienu 24% u 12% oghla 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 tal-medicina

Fi studji li m'humix kliniċi, effetti generalment deħru f'esponimenti aktar għolja mill-massimu tal-esponiment uman.

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 giet ordnata qabel sabiex jiġu evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Karċinogeniċità, mutagenesi, indeboliment fil-fertilità

F'firien maskili, żieda 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 żieda sinifikanti fl-ebda tip ta' tumor ieħor fil-grieden jew firien maskili jew femminili. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati konsekwenza tal-metaboliżmu 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'doži 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-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' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal hydrated

Kisja tal-pillola

Opadry II, Isfar, 85F42129 fih:
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide(E171)
Macrogols 3350
Talc
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn kondizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

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

Folja ċara (Aclar/PVC/Aluminju jew PVC/PE/PVDC/Aluminju) ta' 14-il pillola.

ADENURIC 120 mg huwa disponibbli f'daqsijiet tal-pakkett ta' 14, 28, 42, 56, 84 u 98 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Il-Lussemburgu

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

EU/1/08/447/003
EU/1/08/447/004
EU/1/08/447/009
EU/1/08/447/010
EU/1/08/447/011
EU/1/08/447/012

EU/1/08/447/019
EU/1/08/447/020
EU/1/08/447/021
EU/1/08/447/022
EU/1/08/447/023
EU/1/08/447/024

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 April 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 20 Dicembru 2012

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropeja
dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU**
- C. KUNDIZZJONIJIET OHRA U HTIĠIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
FR-38300 Bourgoin Jallieu
Franza

jew

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Il-Ġermanja

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

B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KUNDIZZJONIJIET OHRA U HTIĠIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tar-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 kwalunke aġġornamenti sussegwenti ppubblikati 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 meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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).

ANNESS III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TAL-KARTUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADENURIC 80 mg pilloli miksija b'rita
Febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg febuxostat.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
98 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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET 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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Il-Lussemburgu

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

EU/1/08/447/001 28 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/002 84 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/005 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/006 42 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/007 56 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/008 98 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/013 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/014 28 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/015 42 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/016 56 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/017 84 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/018 98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADENURIC 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}

SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA PVC/ACLAR/ALUMINJU JEW PVC/PE/PVDC/ALUMINJU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Pilloli ADENURIC 80 mg
Febuxostat

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

Menarini International O. L. S. A.

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

T
TL
E
H
G
S
H

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TAL-KARTUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADENURIC 120 mg pilloli miksija b'rita
Febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg febuxostat.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
98 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' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET 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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:
Menarini International O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Il-Lussemburgu

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

EU/1/08/447/003 28 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/004 84 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/009 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/010 42 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/011 56 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/012 98 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/019 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/020 28 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/021 42 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/022 56 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/023 84 pillola miksija b'rita
EU/1/08/447/024 98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADENURIC 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}

SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA PVC/ACLAR/ALUMINJU JEW PVC/PE/PVDC/ALUMINJU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Pilloli ADENURIC 120 mg
Febuxostat

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

Menarini International O. L. S. A.

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

T
TL
E
H
G
S
H

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADENURIC 80 mg pilloli miksija b'rita
ADENURIC 120 mg pilloli miksija b'rita
Febuxostat

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina ghax fih tgharif importanti ghalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek biss. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk jaqbdex xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew spizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

X'fih dan il-fuljett:

1. X'inhum ADENURIC u għalxiex jintuza
2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu ADENURIC
3. Kif għandek tiehu ADENURIC
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen ADENURIC
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum ADENURIC u għalxiex jintuza

Pilloli ADENURIC fihom is-sustanza attiva febuxostat u jintużaw 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 jiġri dan, kristalli ta' urate jistgħu jiffurmaw ġewwa u madwar il-ġogi u l-kliwi. Dawn il-kristalli jistgħu jikkawżaw uġiħ 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.

ADENURIC jaħdem billi jnaqqas il-livelli ta' uric acid. Iż-żamma ta' uric acid f'livell baxx permezz tat-tehid ta' ADENURIC darba kuljum twaqqaf iż-żieda 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' ADENURIC 120 mg jintużaw 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 tingħata l-kimoterapija, iċ-ċelloli tal-kanċer jiġu distrutti u l-livell ta' uric acid fid-demm jiżdied, ħlief meta l-formazzjoni ta' uric acid tiġi evitata.

ADENURIC huwa għall-adulti.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu ADENURIC

Tihux ADENURIC

- Jekk inti allergiku/a għal febuxostat jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tibda' tiehu ADENURIC:

- Jekk inti għandek jew kellek insuffiċjenza tal-qalb, problemi tal-qalb jew puplesija

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

- raxx inkluzi forom ħarxa (eż b'żieqa, noduli, raxx bil-ħakk, bil-qxur), ħakk
- nefha tar-riglejn, dirgħajn jew wiċċ
- tbatija biex tiehu n-nifs
- deni bl-għenieqed limfatiċi minfuħa
- iżda wkoll kondizzjonijiet allergiċi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja b'arrest kardijaku jew ċirkulatorju.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf għall-kollox il-kura b'Adenuric.

Kien hemm rapporti rari ta' raxxijiet tal-ġilda li setgħu kienu ta' theddida għall-ħajja (Sindrome ta' Stevens-Johnson) bl-użu ta' ADENURIC, l-ewwel jidhru bħala tikkek ħomor tal-mira jew dbabar tondi li ta' spiss ikollhom punta fin-nofs fil-parti ta' fuq tal-ġisem. Tista' tinkludi wkoll ulċeri fil-ħalq, griżem, imnieher, ġenitali u kongunktivite (għajnejn ħomor u minfuħin). Ir-raxx jista' jgħallja għal ponot mal-ġisem kollu jew titqaxxar il-ġilda.

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

Jekk bħalissa għandek attakk tal-gotta (bidu f'daqqa ta' uġiħ qawwi, sensittività, ħmura, shana u nefha f'gog), stenna sakemm l-attakk tal-gotta jbatti qabel tibda kura b'ADENURIC.

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

Jekk ikun hemm bżonn, it-tabib tiegħek jista' spiss jordnalek medicini oħra, biex jgħin jevita jew jikkura s-sintomi ta' meta tirkadi (bħal uġiħ u nefha f'gog).

F'pazjenti li għandhom livelli għolja ta' urate (eż. dawg 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' ħaġar, anke jekk dan ma giex osservat f'pazjenti li qed jiġu trattati b'ADENURIC għal Sindrome ta' Lisi tat-Tumur.

It-tabib tiegħek jista' jsaqsi biex tagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja li l-fwied tiegħek qed jaħdem 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 ma għewx stabbiliti.

Mediċini ohra u ADENURIC

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Huwa importanti ħafna 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' ADENURIC 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 ADENURIC jistax jagħmel ħsara lit-tarbija li għada ma twellditx tiegħek. ADENURIC m'għandux jintuża waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk ADENURIC jistax jgħaddi fil-ħalib tal-mara. M'għandek tuża ADENURIC 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, ngħas, vista mċajpra u sensazzjoni ta' tnmnim jew tingiż waqt il-kura u jekk affettwawk m'għandekx issuq jew thaddem magni.

ADENURIC fih lactose

Pilloli ADENURIC fihom lactose (tip ta' zokkor). Jekk qalulek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

ADENURIC fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu ADENURIC

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

- Id-doża tas-soltu hija pillola waħda kuljum. Il-parti ta' wara tal-pakkett tal-folja huwa mmarkat bil-granet tal-gimgha biex jgħinek tiċċekkja li inti ħadt doża kuljum.
- Il-pilloli għandhom jittiehdu mill-ħalq u jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

Gotta

ADENURIC 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 ADENURIC kuljum anki meta inti m'għandekx rikaduta jew attakk tal-gotta.

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

ADENURIC huwa disponibbli bħala pillola ta' 120 mg.

Ibda hu ADENURIC jumejn qabel il-kimoterapija u ibqa' hu l-pilloli skont il-parir tat-tabib. Is-soltu t-trattament ikun ta' żmien qasir.

Is-sinjal imnaqqax fuq il-pillola ta' 80 mg qiegħed hemm biss biex jgħinek taqsam il-pillola jekk inti jkollok diffikultà biex tiblagħha shiħa.

Jekk tieħu ADENURIC 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 tieħu ADENURIC

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

Jekk tieqaf tieħu ADENURIC

Twaqqafx ADENURIC mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek anki jekk tħossok aħjar. Jekk tieqaf tieħu ADENURIC il-livelli ta' uric acid tiegħek jistgħu jibdwu joghlew u s-sintomi tiegħek jistgħu jmorru għal aghar minħabba 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 li jista' jkollu

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Tkomplix tieħu 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 "Avviżi u prekawzjonijiet")
- raxxijiet li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja li għandhom karatteristika li jiffurmaw ponot u titqaxxar il-ġilda u s-superfiċji interni tad-daħliet fil-ġisem, eż haq u ġenitali, ulċeri bl-uġiħ fil-haq u/jew partijiet ġenitali, flimkien ma' deni, griżem misluhin u għeja (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

L-effetti sekondarji komuni (jistgħu jeffettwaw 1 f'kull 10 persuni) huma:

- riżultati tat-test tal-fwied mhux normali
- dijarea
- uġiħ ta' ras
- raxx (inklużi tipi differenti ta' raxx, jekk jogħġbok ara hawn taht fis-sezzjonijiet "mhux komuni" u "rari")
- dardir
- zieda fis-sintomi tal-gotta
- nefha lokalizzata minħabba li jingabru l-fluwidi fit-tessuti (edima)
- sturdament
- qtuġħ ta' nifs
- ħakk
- uġiħ fil-partijiet estremi tal-ġisem (riġlejn u dirġajn), uġiħ/weġġħat fil-muskoli/ġogi
- għeja

Effetti sekondarji oħra mhux imsemmija hawn fuq huma elenkati hawn taħt

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

- tnaqqis fl-aptit, bidla fil-livelli ta' zokkor fid-demmm (dijabete) li jista' jkollha bħala sintomu għatx eċċessiv, żieda fil-livelli ta' xaħam fid-demmm, żieda fil-piż
- telf tax-xewqa għas-sess
- diffikultà biex torqod, ngħas
- sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż, sensazzjoni tonqos jew tinbidel (ipoesteżija, emiparezi jew paraesteżija), sensazzjoni tat-togħma tinbidel, tnaqqis fis-sens tax-xamm (iposomja)
- traċċar tal-qalb b'ECG mhux normali, thabbat irregolari jew mghaġġel tal-qalb, thoss qalbek thabbat (palpitazzjoni)
- fwawar ta' shana jew fwawar (e.ż. ħmura tal-wieċ jew tal-ghonq), żieda fil-pressure tad-demmm, fsada (emorragija, li tidher biss f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kimoterapija għal disturbi tad-demmm)
- sogħla, skumdità jew uġiġh f'sidrek, infjammazzjoni tal-passaġġ ta' mneħħrek u/jew griżmejk (infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs), bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel
- ħalq xott, uġiġh addominali/skomdu jew gass, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq, ħruq ta' stonku/indigestjoni, stitikezza, purgar aktar frekwenti, rimettar, skumdità fl-istonku
- raxx bil-ħakk, horriqija, infjammazzjoni, bidla fil-kulur tal-ġilda, tikkek żgħar ħomor jew vjola fuq il-ġilda, tikkek żgħar ċatti ħomor fuq il-ġilda, parti tal-ġilda tiħmar u tinkesa b'ponot żgħar imqabbżin, raxx, partijiet tal-ġilda ħomor u b'tikke, tegħreq iktar, tegħreq billejl, alopeċja, ħmura tal-ġilda (eritema), psorijasi, ekżema, tipi oħra ta' kondizzjonijiet tal-ġilda
- bugħawwieġ, dgħjufija tal-muskoli, borżite jew artrite (infjammazzjoni tal-ġogi ġeneralment b'uġiġh, nefha u/jew ebusija), uġiġh fid-dahar, spażmi fil-muskoli, ebusija tal-muskoli u/jew tal-ġogi
- demmm fl-awrina, awrina frekwenti aktar mis-soltu, testijiet tal-awrina mhux normali (żieda fil-livell ta' proteini fl-awrina), tnaqqis fil-hila tal-kliewi li jahdmu kif suppost, infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider
- ġebel fil-marrara jew fit-tubi tal-bajl (kolelitiażi)
- żieda fil-livell tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm (TSH)
- bidliet fil-kimika tad-demmm jew fl-ammont ta' ċelluli tad-demmm jew plejlets (riżultati tat-test tad-demmm mhux normali)
- ġebel fil-kliewi
- difikultajiet fl-erezzjoni
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tirojde
- vista mċajpra, tibdil fil-vista
- żarżir fil-widnejn
- flissjoni
- ulċeri fil-ħalq
- infjammazzjoni tal-pankreas: sintomi komuni huma wġiġh fiż-żaqq, dardir u rimettar
- bżonn urgenti biex tgħaddi l-awrina
- uġiġh
- telqa tal-ġisem
- żieda fl-INR
- tbengil
- nefha fix-xoffa

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

- ħsara fil-muskoli, kundizzjoni li f'każijiet rari tista' tkun serja. Tista' tikkawża problemi fil-muskoli b'mod partikolari, jekk fl-istess waqt, tkun ma tiflahx jew jitlalek id-deni jista' jkun li tkun qed tiġi ikkawżata mit-therrija tal-muskoli. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek minnufih jekk thoss uġiġh fil-muskoli, tenerezza jew dgħjufija

- nefha severa tas-saffi fondi tal-ġilda, l-aktar mad-dawra tal-ġhajnejn, ġenitali, idejn, saqajn jew ilsien, u jista' jkun hemm diffikultà biex tiehu n-nifs f'daqqa waħda.
- deni għoli f'kombinazzjoni ma raxx tal-ġilda bħal hosba, għenieqed limfatiċi minfuħa, fwied minfuħ, epatite (sa insuffiċjenza tal-fwied), għadd aktar għoli taċ-ċelluli bojod tad-demmm (leukoċiti, bi jew mingħajr eosinofilja)
- diversi tipi ta' raxx (eż. b'tikkekk 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
- tħossok bil-ġhatx
- tnaqqis fil-piż, zieda fl-aptit, nuqqas fl-aptit bla kontroll (anoressija)
- għadd baxx taċ-ċelluli tad-demmm b'mod anormali (ċelluli bojod jew ħomor tad-demmm jew plejtlits)
- bidliet jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina minhabba infjammazzjoni fil-kliewi (nefrite fl-interstizju tat-tubuli)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- tisfar il-ġilda (suffejra)
- infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- ħsara lill-fwied
- zieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demmm (indikatur ta' ħsara fil-muskoli)
- mewt zoptu ġejja mill-qalb
- jonqos il-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demmm (anemija)
- depressjoni
- disturb fl-irqad
- tnaqqis fis-sens tat-togħma
- sensazzjoni ta' ħruq
- vertigo
- falliment ċirkulatorju
- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja)
- uġiġħ fil-ħalq; infjammazzjoni tal-ħalq
- perforazzjoni gastrointestinali
- sindrome rotator cuff
- polimajalġja reumatika
- tħoss is-shana
- telf ta' vista f'daqqa minhabba mblukkar ta' arterja fl-ġhajn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla 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 ADENURIC

- Żomm din il-medicina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kisja tal-folja bil-pilloli wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ 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 ohra

X'fih ADENURIC:

Is-sustanza attiva hija febuxostat.

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, colloidal hydrated silica.

Kisja b'rita: Opadry II isfar, 85F42129 li fih: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogols 3350, talc, iron oxide isfar (E172)

Id-dehra ta' ADENURIC u l-kontenuti tal-pakkett

ADENURIC, pilloli miksija b'rita huma ta' kulur isfar ċar għal isfar u b'forma ta' kapsula.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 80 mg huma mmarkati b'80' fuq naħa waħda u b'linja min-naħa għall-oħra tal-pillola fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 120 mg huma mmarkati fuq naħa waħda b'120'.

ADENURIC 80 mg u 120 mg jigu f'pakketti b'folja ċara (Aclar/PVC/Aluminju jew PVC/PE/PVDC/Aluminju) ta' 14-il pillola.

ADENURIC 80 mg u 120 mg jigu f'pakketti li jkun fihom 14, 28, 42, 56, 84 u 98 pilloli miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Il-Lussemburgu

Il-Manifattur

Patheon France

40 boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Franza

jew

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13

01097 Dresden

Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI

BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Ελλάδα

GUIDOTTI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel : + 385 1 4821 361

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +468355933

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

GUIDOTTI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini
<http://www.ema.europa.eu>.