

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Krka 80 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg febuxostat.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

- Lactose (bħala monoidrat): 73 mg

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita, ovali, imżaqin fuq żewġ naħat, ta' lewn roża, b'ferq fuq naħa wahda. Id-dimensjoni tal-pillola hi 16 mm x 8 mm. Is-sinjal imnaqqax qiegħed hemm biss biex tkun tista' taqsamha sabiex tkun tista' tiblghha mingħajr tbatija u mhux biex taqsamha f'dozi ndaq.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Febuxostat Krka huwa indikat f'adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

Febuxostat Krka jahdem 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 µmol/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 gewx stmati għal kollioz f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija ta' kreatinina <30 mL/min, ara sezzjoni 5.2).

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

Indeboliment epatiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' febuxostat ma gewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child

Pugh Klassi Ċ).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Febuxostat Krka fit-tfal taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali

Febuxostat Krka għandu jittiehed mill-halq u jista' jittiehed mal-ikel jew minghajr ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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.

Allerġija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

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

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

Attakki ta' gotta akuta (aggravar tal-gotta)

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

hija rakkomandata 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.

Depozizzjoni ta' xanthine

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

Mercaptopurine/azathioprine

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

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 għet ordnata qabel sabiex jiġu 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-ewvalwazzjoni 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 inghataw 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 joghlev l-livelli ta' theophylline fil-plażma. M'hemmx dejta għal febuxostat 120 mg.

Disturbi fil-fwied

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

Disturbi fit-tirojde

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

Eċċipjenti

Febuxostat Krka fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-

galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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 zieda 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 ġiet 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 rċievew azathioprine 100 mg wahdu 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 taġhrif 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 inghata QD ma' doża wahda orali ta' rosiglitazone ma kienx hemm effett fuq il-farmakokinetika ta' rosiglitazone u l-metabolu tiegħu N-desmethyl rosiglitazone, li juri li febuxostat mhux inibitur tal-enzima CYP2C8 *in vitro*. Għalhekk, meta febuxostat jinghata flimkien ma' rosiglitazone jew sottostrati oħra ta' CYP2C8 mhux mistenni li jkun hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal dawk il-komposti.

Theophylline

Studju ta' interazzjoni b'febuxostat f'individwi b'saħħithom twettaq sabiex jiġi evalwat jekk l-inibizzjoni ta' XO tistax tikkawża zieda 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 inghata ma' doża wahda 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 jinghata 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' zieda 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 zieda ta' sinifikanza klinika fl-avvenimenti avversi.

Febuxostat jista' jinghata 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 zieda fil-metaboliżmu u tnaqqis fl-effikaċja ta' febuxostat. Għalhekk sorveljanza tal-uric acid fis-serum hija rrakkomandata ġimgha sa

gimaghatejn wara l-bidu tal-kura b'induttur qawwi tal-glukuronidazzjoni. Bil-maqlub, waqfien tal-kura b'induttur tista' twassal ghal zieda fil-livelli ta' febuxostat fil-plażma.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat jista' jinghata flimkien ma' colchicine jew indometacin bl-ebda hteiga ta' aġġustament fid-doża ta' febuxostat jew tas-sustanza attiva li qed tinghata fl-istess waqt.

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

L-ebda aġġustament fid-doża ta' warfarin ma hija neċessarja meta jinghata 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'sahhithom. Anke l-INR u l-attività ta' Fattur VII ma ġewx effettwati meta inghataw flimkien ma' febuxostat.

Desipramine/substrati ta' CYP2D6

Intwera li febuxostat huwa inibitur dgħajef ta' CYP2D6 *in vitro*. Fi studju f'individwi b'sahhithom, 120 mg febuxostat QD wassal ghal zieda 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 ohra ta' CYP2D6 mhux mistenni li jehtieg 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-sahha tal-fetu/tarbija tat-twelid. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Febuxostat m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk febuxostat jitneħhiex fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew tneħhija 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' Febuxostat Krka fuq il-fertilità tal-bniedem mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ngħas, sturdament, parasteżija, u vista mčajpra kienu rrapportati bl-użu ta' febuxostat. Pazjenti għandhom joqgħodu attenti qabel isuqu, ihaddmu magni jew jipparteċipaw f'attivitajiet perikolużi

sakemm ikunu ċerti biżżejjed li Febuxostat Krka m'għandux effett avversi 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'doza minn 80 mg sa 120 mg) u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma aggravar tal-gotta, anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, dijarea, tqalligh, uġigh ta' ras, sturdament, dispnea, raxx, hakk, artralġja, majalġja, uġigh fil-partijiet estremi tal-ġisem (riġlejn u dirghajn), edima u gheja. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu fil-parti l-kbira h'ief għal moderati fil-qawwa. Kazijiet 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, sehhew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji imniżla l-ewwel, segwit 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-tqeghid 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*, sensitività eċċessiva għall-mediċina*
Disturbi fis-sistema endokrinarja	<u>Mhux komuni</u> Zieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem, ipotiroidizmu [#]
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, zieda fil-piż <u>Rari</u> Tnaqqis fil-piż, zjieda fl-aptit, anoressija
Disturbi psikjatriċi	<u>Mhux komuni</u> Tnaqqis fil-libido, nuqqas ta' rquad <u>Rari</u> Nervi, burdata depressa [#] , disturb tal-irquad [#]
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni</u> Uġigh ta' ras, sturdament <u>Mhux komuni</u> Parasteżija, emiparezi, nġhas, letarġija [#] , bidla fit-toghma, ipoesteżija, iposomija <u>Rari</u> Ageusja [#] , sensazzjoni ta' hruq [#]
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 gholja, hmura fil-wicc, fwawar ta' shana <u>Rari</u> Kollass ċirkulatorju [#]
Disturbi tas-sistema respiratorja	<u>Komuni</u> Qtugh ta' nifs <u>Mhux komuni</u> Bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel [#] , sogħla, fliissjoni [#] <u>Rari</u> Pnewmonja [#]
Disturbi gastrointestinali	<u>Komuni</u> Dijarea**, tqalligh <u>Mhux komuni</u> Ugħigh addominali, ugħigh addominali fin-naha ta' fuq [#] , nefha fl-addome marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, halq 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, suffeġra*, ġerha fil-fwied*, koleċistite [#]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<u>Komuni</u> Raxx (inkluzi għadd ta' tipi ta' raxx differenti irrappurtati b'frekwenzi aktar baxxi, ara hawn taht), hakk <u>Mhux komuni</u> Dermatite, urtikarja, ġilda titef il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, iperidrozi, alopeċja, ekzema [#] , hmura, teghreq hafna matul il-lejl [#] , psorijasi [#] , raxx bil-hakk [#] <u>Rari</u> Nekroli epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, angjoedema*, reazzjoni għall-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici*, raxx mal-ġisem kollu (serju)*, raxx bil-qxur, raxx follikulari, raxx vesikulari, raxx pustulari, raxx bi hmura, raxx morbilliforme
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue	<u>Komuni</u> Artralġja, majalġja, ugħigh fil-partijiet estremi tal-ġisem (riglejn u dirghajn) [#] <u>Mhux komuni</u> Artrite, ugħigh muskuloskeletal, dgħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, bursite, nefha fil-ġogi [#] , ugħigh fid-dahar [#] , ebusija muskuloskeletal [#] , ebusija tal-ġogi <u>Rari</u> Rabdomajelosi*, sindrome rotator cuff [#] , polimajalġja reumatika [#]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<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 jinghata	<u>Komuni</u> Edima, gheja <u>Mhux komuni</u> Uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, uġiġh [#] , telqa tal-ġisem [#] <u>Rari</u> Ghatx, thossok shun [#]
Investigazzjonijiet	<u>Mhux komuni</u> Żieda ta' amylase fid-dem, tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-ġhadd tal-WBC, tnaqqis fl-ġhadd tal-limfoċiti, zieda tal-krejinina fid-dem, tnaqqis fl-emoglobina, zieda tal-urea fid-dem, zieda tat-trigliserajds fid-dem, zieda tal-kolesterol fid-dem, tnaqqis tal-hematokrit, zieda tal-lactate dehydrogenase fid-dem, jiżdid il-potassium fid-dem, zieda fl- <u>INR</u> [#] <u>Rari</u> Zieda tal-glucose fid-dem, jittawwal il-hin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-ġhadd taċ-ċelluli homor fid-dem, zieda tal-alkaline phosphatase fid-dem, zieda fil-creatine phosphokinase fid-dem*
Wġiġh, avvelenament u kumplikazzjonijiet tal-proċedura	Mhux komuni Tbenġil [#]

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

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

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

[#] 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, sehew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika huma karatterizzati minn raxxijiet tal-ġilda li javvanzaw, assoċjati ma' b'zieaq jew feriti fil-mukuza u irritazzjoni fl-ġhajn. Reazzjonijiet ta' sensitività 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-wiċċ, deni, anormalitajiet tad-dem bħal tromboċitopenija u eosinofilja, u l-involvement ta' wiehed jew aktar organi (fwied u kliewi inkluża nefrite fit-tubuli tal-interstizzju) (ara sezzjoni 4.4).

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet 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 jilhaq l-effett terapewtiku tiegħu li jnaqqas il-uric acid fis-serum billi jinibixxi b'mod selettiv lil XO. Febuxostat huwa inibitur qawwi, mhux purine u selettiv ta' XO (NP-SIXO) b'valur Ki ta' inibizzjoni *in vitro* inqas minn nanomolar wieħed. Febuxostat intwera li jinibixxi b'mod qawwi kemm il-forma ossidata kif ukoll dik ridotta ta' XO. F'koncentrazzjonijiet terapewtiċi febuxostat ma jinibixxix enzimi oħra involuti fil-metaboliżmu ta' purine jew ta' pyrimidine, jiġifieri, guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase jew purine nucleoside phosphorylase.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

Studju APEX: L-Istudju tal-Effikaċja Kkontrollat b'Allopurinol u bil-Plaċebo ta' Febuxostat (APEX) kien studju ta' 28 ġimgħa, ta' Fażi 3, randomised, double-blind u multicenter. Elf u tnejn u sebghin (1072) pazjent kienu randomised: plaċebo (n=134), febuxostat 80 mg QD (n=267), febuxostat 120 mg QD (n=269), febuxostat 240 mg QD (n=134) jew allopurinol (300 mg QD [n=258] għall-pazjenti b'linja bażi ta' krejatinina fis-serum ≤1.5 mg/dL jew 100 mg QD [n=10] għall-pazjenti b'linja bażi ta' krejatinina 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' febuxostat 80 mg QD u ta' febuxostat 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' doži konvenzjonali ta' allopurinol 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), biex inaqqsu l-sUA taht 6 mg/dL (357 µmol/L) (ara Tabella 2 u Figura 1).

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

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

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

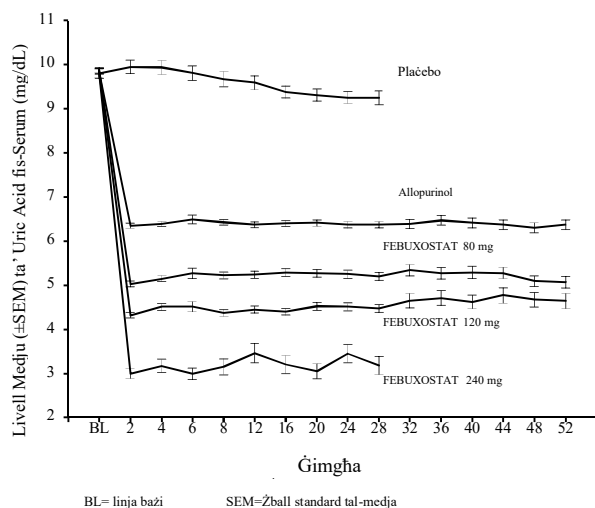
Tabella 2
Proporzjon ta' Pazjenti b'Livelli ta' Uric Acid fis-Serum <6.0 mg/dL (357µmol/L)
L-Ahħar Tliet Żjajar ta' Kull Xahar

Studju	Febuxostat 80 mg QD	Febuxostat 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 ġimħa)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 ġimħa)	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) ingħabru għall-analiżi.
* p < 0.001 vs allopurinol, # p < 0.001 vs 80 mg

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

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



Nota: 509 pazjent irċieview allopurinol 300 mg QD; 10 pazjenti bi kreatinina fis-serum >1.5 u ≤2.0 mg/dL kienu dożati b'100 mg QD. (10 pazjenti minn 268 fl-istudju APEX). Intużat 240 mg febuxostat biex tiġi vvalutata s-sigurtà ta' febuxostat f'doża d-doppju tal-oghla doża rakkomandata.

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fazi 3, randomized, kontrollat, ta' 26-ġimgħa biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' febuxostat 40 mg u 80 mg, meta mqabbel ma' allopurinol 300 mg jew 200 mg, f'pazjenti bil-gotta u iperuricemija. Elfejn mitejn u disgħa u sittin (2269) pazjent kienu mgħażulin għall-gharrieda: febuxostat 40 mg QD (n=757), febuxostat 80 mg QD (n=756), jew allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Mill-anqas 65% tal-pazjenti kellhom indeboliment renali hafif-moderat (bi tnehhija tal-kreatinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obbligatorju fuq il-perijodu ta' 26-ġimgħa. Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' urate fis-serum ta' < 6.0 mg/dL (357 μmol/L) fl-ahħar żjara, kien 45% għal 40 mg febuxostat, 67% għal febuxostat 80 mg u 42% għal allopurinol 300/200 mg, rispettivament.

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

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

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

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

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

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

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

L-istudju APEX: Waqt il-perijodu ta' 8-ġimghat ta' profilassi, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'120 mg febuxostat (36%) kienu jehtieġu kura għall-aggravar tal-gotta meta mqabbla ma' febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) u plaċebo (20%). L-aggravar żdied wara l-perijodu ta' profilassi u maż-żmien tbaxxa bil-mod. Bejn 46% u 55% tal-individwi irċievew kura għall-ggravar tal-gotta minn 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% (plaċebo) 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 lahaq livell medju ta' urate fis-serum wara l-linja bażi ta' ≥ 6.0 mg/dL waqt l-aħħar 32 ġimgha tal-perijodu 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' Fazi 3 li dam 3 snin għall-pazjenti li kienu temmew l-istudji piviali ta' Fazi 3 (APEX jew FACT). Totali ta' 1086 pazjent kienu ingaġġati: febuxostat 80 mg QD (n=649), febuxostat 120 mg QD (n=292) u allopurinol 300mg/100mg QD (n=145). Madwar 69% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn bidla biex jiksibu l-aħħar kura stabbli. Pazjenti li kellhom 3 livelli sUA >6.0 mg/dL kienu tirati.

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

Tliet snin ta' tagħrif wera tnaqqis fl-inkidenza 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 rikdata) 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' Fazi 2, open-label, multicentriku, ta' estenzjoni dwar is-sigurtà għall-pazjenti li kienu temmew l-istudju TMX-00-004 ta' 4 ġimghat

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 jiksbu doża stabbli finali.

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

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

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 anġina mhux stabbli, proċedura ta' vaskularizzazzjoni mill-ġdid 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-kliewi) u d-doża ta' allopurinol żdiedet b'żidiet ta' 100 mg minn 300 sa 600 mg f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u indeboliment hafif tal-kliewi u minn 200 sa 400 mg f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi.

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 anġina 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 wahda ta' medicina 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-ttrattament 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 seħħ b'rati jixxiebhu fil-gruppi tat-ttrattament 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 ohra 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 anġina 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 ġejja 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, dhul l-isptar għal aritmiji mhux assoċjati ma' iskemija, avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, u rikoverar l-isptar għal attakki iskemici 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'iperuricimja 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 wiehed iehor ta' riskju CV). Pazjenti eliġibbli rċievew 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 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-Plejtlits (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 approvč 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 zieda 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 naqqis 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 wahda u doži multipli ta' 10 mg sa 120 mg. Għal doži bejn 120 mg u 300 mg, kienet osservata zieda fl-AUC iktar milli proporzjonali mad-doża għal febuxostat. M'hemm 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'febuxostat 40-240 mg QD. Generalment, il-parametri farmakokinetiċi ta' febuxostat stmati minn dawn l-analiżi huma konsistenti ma' daww miksuba minn individwi b'saħħithom, u dan jindika li individwi b'saħħithom huma rappreżentattivi għall-valutazzjoni farmakokinetika / farmakodinamika fil-popolazzjoni ta' pazjenti bil-gotta.

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat stabbli (V_{ss}/F) ta' febuxostat ivarja minn 29 sa 75 l wara doži orali ta' 10-300 mg. It-twahhil 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-twahhil 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 sehhejw 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'¹⁴C, madwar 49% tad-doża kienet irkuprata fl-awrina bhala febuxostat mhux mibdul (3%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (30%), il-metaboliti ossidattivi maghrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (13%), u metaboliti mhux maghrufa ohra (3%). Barra mit-tnehhija fl-awrina, madwar 45% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar bhala febuxostat mhux mibdul (12%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (1%), il-metaboliti ossidattivi maghrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (25%), u metaboliti mhux maghrufa ohra (7%).

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

Wara doži multipli ta' 80 mg ta' febuxostat f' pazjenti b' indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), C_{max} u L-AUC ta' febuxostat u l-metaboliti tiegħu ma nbidilux b' mod sinifikanti meta mqabbel ma' individwi b' funzjoni epatika normali. Ma twestqax 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' febuxostat fl-anzjani kif imqabbel ma' individwi b' sahhithom iżgħar.

Sess

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

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

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

Karċinoġeniċità, mutaġenesi, indeboliment fil-fertilità

F'firien maskili, zieda statistikament sinifikanti fit-tumuri tal-bużzieqa tal-awrina (papilloma taċ-ċellula transitorja u karċinoma) nstabet biss f'assoċjazzjoni ma' kalkuli ta' xanthine fil-grupp b'doża għolja, ta' madwar 11-il darba l-esponiment uman. Ma kienx hemm zieda sinifikanti fl-ebda tip ta' tumor iehor fil-ġrieden 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'dozi orali sa 48 mg/kg/kuljum instab li ma għandu l-ebda effett fuq il-fertilità u l-hila riproduttiva ta' firien maskili u femminili.

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal hydrated
Magnesium stearate

Kisja

Poly(vinyl alcohol)
Macrogol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc
Iron oxide, red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

[3 snin](#)

Sentejn

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 (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56, jew 84 pillola miksija b'rita, f'kaxxa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

14-il pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/001

28 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/002

56 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/003

84 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 Marzu 2019

Data tal-aħħar tiġdid: **7 ta' Diċembru 2023**

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

Formatted: Normal, Indent: Left: 0 cm, Hanging: 1 cm, Line spacing: single, No widow/orphan control, Pattern: Clear

Formatted: Default Paragraph Font, Font: Times New Roman, 11 pt, Bold, Font color: Auto

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Krka 120 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 120 mg febuxostat.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

- lactose (bħala monoidrat): 109 mg

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita, f'għamla ta' kapsula, kemxejn imzaqqin fuq żewġ nahat, ta' lewn safrani kannella, b'ferq fuq żewġ nahat. Id-dimensjoni tal-pillola hi 19 mm x 8 mm. Is-sinjal imnaqqax qiegħed hemm biss biex tkun tista' taqsamha sabiex tkun tista' tiblagħha mingħajr tbatija u mhux biex taqsamha f'doži ndaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Febuxostat Krka 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' Tumor (Tumor Lysis Syndrome, TLS).

Febuxostat Krka huwa indikat f'adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

Febuxostat Krka jahdem 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 taht 6 mg/dL (357 µmol/L).

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

Sindrome tal-Lisi ta' Tumor: Id-doża orali rakkomandata ta' Febuxostat Krka hi 120 mg darba kuljum mingħajr ma jitqies l-ikel.

Febuxostat Krka għandu jinbeda jumejn qabel il-bidu ta' terapija ċitotossika u jitkompli għal mill-inqas 7 ijiem: madanakollu t-trattament jista' jiġi mtawwal għal 9 ijiem skont it-tal-kimoterapija fuq għudizzju mediku.

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 (tnehhija ta' kreatinina <30 mL/min, ara sezzjoni 5.2).

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

Indeboliment epatiku

L-effikaċja 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 hafif 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-effikaċja ta' Febuxostat Krka fi tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Febuxostat Krka għandu jittiehed mill-halq u jista' jittiehed mal-ikel jew minghajr ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Disturbi kardjovaskulari

Kura ta' iperuricimja kronika

F'pazjenti b'mard kardjovaskulari serju li jkun diġà hemm qabel (eż. infart mijokardjaku, 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-ttrattament 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' iperuricimja f'riskju tas-Sindrome tal-Lisi tat-Tumur

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

Allerġija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

Rapporti rari hafna ta' reazzjonijiet serji ta' allerġija/sensittività eċċessiva, inkluża s-Sindrome

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

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

Attakki ta' gotta akuta (aggravar tal-gotta)

Kura b' febusostat m'għandiex tinbeda qabel jgħaddi għal kollox attakk akut tal-gotta. Jista' jsehh irkadar tal-gotta waqt il-bidu tal-kura minhabba tibdil fil-livelli ta' uric acid fis-serum li jwassal għal mobilizzazzjoni ta' urate mid-depożiti fit-tessut (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Fil-bidu tal-kura b' febusostat hija rakkomandata 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' febusostat, dan m'għandux jitwaqqaf. Irkadar tal-gotta għandu jiġi mmaniġġjat fl-istess hin kif ikun jixraq għall-pazjent individwali. Kura kontinwa b' febusostat tnaqqas il-frekwenza u l-intensità tal-irkadar tal-gotta.

Depoizzjoni ta' xanthine

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

Mercaptopurine/azathioprine

L-użu ta' febusostat mhux irrakkomandat f'pazjenti kkurati fl-istess waqt b' mercaptopurine/azathioprine minhabba li l-inibizzjoni ta' xanthine oxidase b' febusostat 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 għet ordnata qabel sabiex jiġu 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' febusostat f'dawn il-pazjenti mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Theophylline

Meta febuxostat 80 mg u doża wahda ta' theophylline 400 mg inghataw flimkien lill-individwi b'sahhithom ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika (ara sezzjoni 4.5). Febuxostat 80 mg jista' jintuza f'pazjenti kkurati fl-istess waqt ma' theophylline minghajr ma jiddied ir-riskju li joghlew l-livelli ta' theophylline fil-plażma. M'hemm dejta għal febuxostat 120 mg.

Disturbi fil-fwied

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

Disturbi fit-tirojde

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

Eċċipjenti

Febuxostat Krka fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina..

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

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

Mercaptopurine/azathioprine

Fuq il-baži 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-koncentrazzjonijiet 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 għet 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 ohra f'voluntiera f'sahhithom, li rċivew azathioprine 100 mg wahdu 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 ohra. 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, minghajr thassib dwar is-sigurtà. Madanakollu, ebda studju ta' interazzjoni bejn medicina u ohra 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'sahhithom, meta febuxostat 120 mg inghata QD ma' doża wahda orali ta' rosiglitazone ma kienx hemm effett fuq il-farmakokinetika ta' rosiglitazone u l-metabolu tiegħu N-desmethyl rosiglitazone, li juri li febuxostat mhux inibitur tal-enzima CYP2C8 *in vitro*. Għalhekk, meta febuxostat jinghata flimkien ma' rosiglitazone jew sottostrati ohra ta' CYP2C8 mhux mistenni li jkun hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal dawg il-komposti.

Theophylline

Studju ta' interazzjoni b'febuxostat f'individwi b'sahhithom 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 inghata 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 rakkomandata meta febuxostat 80 mg jinghata 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'sahhithom 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' jinghata flimkien ma' naproxen bl-ebda hteġa ta' aġġustament fid-doża ta' febuxostat jew naproxen.

Indutturi tal-glukuronidazzjoni

Hemm possibiltà li ndutturi qawwiya tal-enzimi UGT iwasslu għal żieda fil-metaboliżmu u tnaqqis fl-effikaċja ta' febuxostat. Għalhekk sorveljanza tal-uric acid fis-serum hija rakkomandata 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' jinghata flimkien ma' colchicine jew indomethacin bl-ebda hteġa ta' aġġustament fid-doża ta' febuxostat jew tas-sustanza attiva li qed tinghata fl-istess waqt.

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

L-ebda aġġustament fid-doża ta' warfarin ma hija neċessarja meta jinghata 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'sahhithom. Anke l-INR u l-attività ta' Fattur VII ma ġewx effettwati meta inghataw flimkien ma' febuxostat.

Desipramine/substrati ta' CYP2D6

Intwera li febuxostat huwa inibitur dgħajef ta' CYP2D6 *in vitro*. Fi studju f'individwi b'sahhithom, 120 mg febuxostat 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 jehtieg 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

Taghrif 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-sahha tal-fetu/tarbija tat-twelid. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Mhux maghruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Febuxostat m'ghandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux maghruf jekk febuxostat jitneħħix fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew tneħħija ta' din is-sustanza attiva fil-halib tas-sider u żvilupp imnaqqas tal-frieh li qed jerdghu. Riskju għal tarbija li qed titreddgha ma jistax jiġi eskluż. Febuxostat m'ghandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nghas, sturdament, parasteżija, u vista mčajpra kienu rrapportati bl-użu ta' febuxostat. Pazjenti għandhom joqgħodu attenti qabel is-suq, ihaddmu magni jew jippartecipaw f'attivitajiet perikolużi sakemm ikunu ċerti biżżejjed li Febuxostat Krka m'ghandux 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-tqeghid 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. Kazijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serja għal febuxostat, li fiit minnhom kienu assoċjati ma' sintomi sistemici, u avvenimenti rari ta' mewt zoπτu ġeja mill-qalb, sehħew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) u rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) li sehħew f'pazjenti ikkurati b'febuxostat huma mnizzla hawn taht. Il-frekwenzi huma bbażati fuq studji u esperjenzi ta' wara t-tqeghid 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 imnizzla 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-tqeghid fis-suq bil-gotta.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<u>Rari</u> Panċitopenija, tromboċitopenija, agranuloċitożi*, anemija [#]
Disturbi fis-sistema immuni	<u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika*, sensitività eċċessiva għall-mediċina*
Disturbi fis-sistema endokrinarja	<u>Mhux komuni</u>

	Zieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm, ipotirojdiżmu [#]
Disturbi fl-ghajnejn	<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, zieda fil-piż <u>Rari</u> Tnaqqis fil-piż, zjieda fl-aptit, anoressija
Disturbi psikjatriċi	<u>Mhux komuni</u> Tnaqqis fil-libido, nuqqas ta' rqaq <u>Rari</u> Nervi, burdata depressa [#] , disturb tal-irqaq [#]
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni</u> Uġiġh ta' ras, sturdament <u>Mhux komuni</u> Parasteżija, emiparezi, nghan, letargija [#] , bidla fit-toghma, ipoesteżija, iposomija <u>Rari</u> Ageusja [#] , sensazzjoni ta' hruq [#]
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, palpazzjonijiet, 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, hmura fil-wieċ, fwawar ta' shana, emorraġija (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> Uġiġh addominali, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq [#] , nefha fl-addome marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, halq 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>

	<p>Kolelitijasi</p> <p><u>Rari</u></p> <p>Epatite, suffeġra*, ġerħa fil-fwied*, koleċistite[#]</p>
<p>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</p>	<p><u>Komuni</u></p> <p>Raxx (inkluzi għadd ta' tipi ta' raxx differenti irrappurtati b'frekwenzi aktar baxxi, ara hawn taht), hakk</p> <p><u>Mhux komuni</u></p> <p>Dermatite, urtikarja, ġilda titef il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, iperidrozi, alopeċja, ekzema[#], ħmura, teghreq hafna matul il-lejl[#], psorijasi[#], raxx bil-hakk[#]</p> <p><u>Rari</u></p> <p>Nekrolisi epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, anġioedema*, reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici*, raxx mal-ġisem kollu (serju)*, raxx bil-qxur, raxx follikulari, raxx vesikulari, raxx pustulari, raxx bi ħmura, raxx morbilliforme</p>
<p>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</p>	<p><u>Komuni</u></p> <p>Artralġja, majalġja, uġigh fit-truf[#]</p> <p><u>Mhux komuni</u></p> <p>Artrite, uġigh muskuloskeletal, djghufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, bursite, nefħa fil-ġogi[#], uġigh fid-dahar[#], ebusija muskuloskeletal[#], ebusija tal-ġogi</p> <p><u>Rari</u></p> <p>Rabdomajelosi*, sindrome rotator cuff[#], polimajalġja reumatika[#]</p>
<p>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</p>	<p><u>Mhux komuni</u></p> <p>Insufficjenza renali, nefrolitajasi, ematurja, pollakurja, protejnurja, urġenza biex tġhaddi l-awrina, infezzjoni fl-apparat tal-awrina[#]</p> <p><u>Rari</u></p> <p>Nefrite fit-tubuli tal-interstizzju*</p>
<p>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</p>	<p><u>Mhux komuni</u></p> <p>Disfunzjoni erettili</p>
<p>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</p>	<p><u>Komuni</u></p> <p>Edima, gheja</p> <p><u>Mhux komuni</u></p> <p>Uġigh fis-sider, skumdità fis-sider, uġigh[#], telqa tal-ġisem[#]</p> <p><u>Rari</u></p> <p>Għatx, thossok shun[#]</p>
<p>Investigazzjonijiet</p>	<p><u>Mhux komuni</u></p> <p>Żieda ta' amylase fid-dem, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-għadd tal-WBC, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, zieda tal-kreatinina fid-dem, tnaqqis fl-emoglobina, zieda tal-urea fid-dem, zieda tat-triglicerajds fid-dem, zieda tal-kolesterol fid-dem, tnaqqis tal-hematokrit, zieda tal-lactate dehydrogenase fid-dem, jizdied il-potassium fid-dem, zieda fl-INR[#]</p> <p><u>Rari</u></p> <p>Żieda tal-glucose fid-dem, jittawwal il-hin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-dem, zieda tal-alkaline phosphatase fid-dem, zieda fil-creatine phosphokinase fid-dem*</p>
<p>Wġigh, avvelenament u kumplikazzjonijiet tal-proċedura</p>	<p><u>Mhux komuni</u></p> <p>Tbenġil[#]</p>

* 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-Faži 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' Faži 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'żieqaq jew feriti fil-mukuza 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-wiċċ, deni, anormalitajiet tad-demem bħal tromboċitopenija u eosinofilja, u l-involvement ta' wiehed jew aktar organi (fwied u kliewi inkluża nefrite fit-tubuli tal-interstizzju) (ara sezzjoni 4.4).

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

Sindrome tal-Lisi tat-Tumur Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fl-istudju każwali double-blind, ewlieni, ta' Fazi 3 FLORENCE (FLO-01) li qabbel febuxostat ma' allopurinol (346 pazjent li kienu qed jiehdu kimoterapja 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 h'ief jew moderati.

Globalment, il-prova FLORENCE ma enfasizzatx xi tħassib partikulari dwar is-sigurtà aktar mill-esperjenza preċedenti b'febuxostat 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: Emorragja

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet 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 ġenerat fil-kaskata ta'

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Gotta

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

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

L-istudju APEX wera superjorità statistikament sinifikanti taż-żewġ gruppi ta' kura ta' febuxostat 80 mg QD u ta' febuxostat 120 mg QD *versus* il-grupp ta' kura ta' 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: febuxostat 80 mg QD (n=256), febuxostat 120 mg QD (n=251), jew allopurinol 300 mg QD (n=253).

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

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

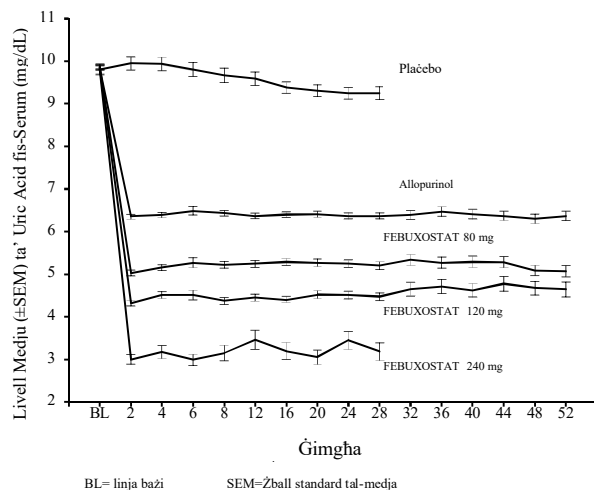
Tabella 2
Proporzjon ta' Pazjenti b'Livelli ta' Uric Acid fis-Serum <6.0 mg/dL (357µmol/L)
L-Ahħar Tliet Żjajar ta' Kull Xahar

Studju	Febuxostat 80 mg QD	Febuxostat 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 ġimgħa)	48%* (n=262)	65%* [#] (n=269)	22% (n=268)

FACT (52 ġimgha)	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 krejatinina fis-serum >1.5 u ≤2.0 mg/dL) jew 300 mg QD (n=509) ingābru għall-analiżi. * p < 0.001 vs allopurinol, # p < 0.001 vs 80 mg			

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

Figura 1 Livelli Medji Kombinati ta' Uric Acid fis-Serum fl-Istudji Pivotali 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). Intuża 240 mg febuxostat biex tiġi vvalutata s-sigurtà ta' febuxostat f' doża d-doppju tal-oghla doża rakkomandata.

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fazi 3, randomized, kontrollat, ta' 26-gimgha biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' febuxostat 40 mg u 80 mg, meta mqabbel ma' allopurinol 300 mg jew 200 mg, f' pazjenti bil-gotta u iperuricemija. Elfejn mitejn u disgħa u sittin (2269) pazjent kienu mgħażulin għall-għarrieda: febuxostat 40 mg QD (n=757), febuxostat 80 mg QD (n=756), jew allopurinol 300/200 mg QD (n=756). Mill-anqas 65% tal-pazjenti kellhom indeboliment renali hafif-moderat (bi tnehhija tal-kreatinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obligatorju fuq il-perijodu ta' 26-gimgha. Il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' urate fis-serum ta' < 6.0 mg/dL (357 μmol/L) fl-ahħar żjara, kien 45% għal 40 mg febuxostat, 67% għal febuxostat 80 mg u 42% għal allopurinol 300/200 mg, rispettivament.

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

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

Ma kien hemm l-ebda differenza ta' sinifikanza klinika fil-perċentwali ta' tnaqqis fil-koncentrazzjoni 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).

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

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

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

Fl-istudju CONFIRMS, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu l-fini ewlieni tal-effikaċja (sUA < 6.0 mg/dL fl-ahħar żjara) għall-pazjenti b'livell ta' urate fis-serum mal-linja 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 plaċebo (20%). L-aggravar żdied wara l-perijodu ta' profilassi u maż-żmien tbaxxa bil-mod. Bejn 46% u 55% tal-individwi irċievew kura għall-ggravar tal-gotta minn Ġimgħa 8 u Ġimgħa 28. L-aggravar tal-gotta fl-ahħar 4 ġimgħat tal-istudju (Ġimgħat 24-28) deher fi 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) u 20% (plaċebo) tal-individwi.

Studju FACT: Waqt il-perijodu ta' 8 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-ahħar 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-ahħar 32 ġimgħa tal-perjodu 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: febuxostat 80 mg QD (n=649), febuxostat 120 mg QD (n=292) u allopurinol 300mg/100mg QD (n=145). Madwar 69% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn bidla biex jiksbu l-ahħar kura stabbli. Pazjenti li kellhom 3 livelli sUA >6.0 mg/dL kienu rtirati.

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

Tlett snin ta' 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 rikdata)

f'Xahar 16-24 u ma' Xahar 30-36.

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

L-istudju FOCUS (TMX-01-005) kien studju ta' 5 snin ta' Fażi 2, open-label, multiċentriku, ta' estenzjoni dwar is-sigurtà għall-pazjenti li kienu temmew l-istudju TMX-00-004 ta' 4 ġimgħat b'febuxostat b'dużaġġ 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 jiksbu doża stabbli finali.

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

Waqt l-istudji kliniċi ta' fażi 3, kienu osservati anomalitajiet hfief fit-test tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti kkurati b'febuxostat (5.0%). Dawn ir-rati kienu simili għar-rati rrapportati b'allopurinol (4.2%) (ara sezzjoni 4.4). Kienu osservati valuri miżjuda ta' TSH (>5.5 µIU/mL) f'pazjenti fuq kura fit-tul b'febuxostat (5.5%) u f'pazjenti b'allopurinol (5.8%) fl-istudji ta' 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 anġina mhux stabbli, proċedura ta' vaskularizzazzjoni mill-ġdid 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-kliewi) u d-doża ta' allopurinol żdiedet b'żidiet ta' 100 mg minn 300 sa 600 mg f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u indeboliment hafif tal-kliewi u minn 200 sa 400 mg f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi.

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 anġina 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 wahda ta' medċina 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-ttrattament 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 seħh b'rati jixxiebhu fil-gruppi tat-ttrattament 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).

F1-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 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 anġina 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 ġejja 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, dhul l-isptar għal aritmiji mhux assoċjati ma' iskemija, avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, u rikoverar l-isptar għal attackki iskemiċi temporanji kienu komparabbli għal febuxostat u allopurinol.

L-Istudju FAST kien studju prospettiv, randomizzat, open-label, bl-iskop finali blinded li kkumpara l-profil ta' sigurtà CV ta' febuxostat versus allopurinol f'pazjenti b'iperuricimja 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 wiehed ieħor ta' riskju CV). Pazjenti eliġibbli rċievew 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 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 approvċ 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' febuxostat fil-prevenzjoni u t-trattament ta' Sindrome tal-Lisi tat-Tumur kienu muriġa fl-istudju FLORENCE (FLO-01). Febuxostat wera tnaqqis superjuri u attivitá aktar mgħaġġla biex jitnaqqas l-urate minn allopurinol waqt li ppreserva l-funzjoni tal-kliewi. FLORENCE kienet prova każwali (1:1) ewlenija, double-blind, ta' fażi III li qabblat febuxostat 120 mg darba kuljum ma' allopurinol 200 sa 600 mg kuljum f'termini ta' kontroll tal-livell ta' uric acid fis-serum u preservazzjoni tal-funzjoni renali f'pazjenti li kienu fuq kimoterapija għal malinni 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 jkunu qed jiehdu kimoterapija u f'riskju intermedjarju / għoli għal Sindrome tal-Lisi tat-Tumur kienu inklużi. L-AUC sUA₁₋₈ medju (mgxh/dl) kien b'mod sinifikanti inqas b'febuxostat (514.0 ± 225.71 vs 708.0 ± 234.42; l-inqas kwadru jfisser differenza: -196.794 [95% intervall ta' kunfidenza: -238.600; -154.988]; p < .0001). Barra minn hekk, il-livell medju ta' uric acid fis-serum kien b'mod sinifikanti inqas b'febuxostat fl-ewwel 24 siegħa ta' trattament u f'kull punt ta' hin t'insgawtu. Ma kienx hemm ebda differenza sinifikanti fil-bidla medja (%) ta' kreatinina fis-serum bejn febuxostat u allopurinol (-0.83 ± 26.98 vs -4.92 ± 16.70 rispettivament; l-inqas kwadru jfisser differenza ta': 4.0970 [95% intervall ta' kunfidenza: -0.6467 ; 8.8406]; p=0.0903). Fir-rigward ta' punti aħħarin sekondarji, ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti f'termini ta' inċidenza ta' TLS tal-laboratorju (8.1% u 9.2% fil-grupp ta' Febuxostat u Allopurinol, rispettivament; riskju relattiv: 0.875 [95% intervall ta' kunfidenza : 0.4408: 1.7369];

$p=0.8488$ 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'febuxostat u allopurinol rispettivament. Fl-istudju FLORENCE febuxostat wera kontroll superjuri tal-livell ta' uric acid fis-serum fuq Allopurinol f'pazjenti kandidati f'din il-medicina tal-ahhar u ghalhekk jista' jkun ghażla preferibbli fuq Allopurinol f'pazjenti b'malinni ematologiċi f'riskju gholi ta' TLS f'każ li Rasburicase huwa kontraindikata jew mhux disponibbli; madanakollu, l-ebda tagħrif li jgħabbel febuxostat ma' rasburicase mhuwa attwalment disponibbli. L-effikaca u s-sigurtà ta' febuxostat ma gietx stabbilita f'pazjenti b'TLS akut u sever. eż. f'pazjenti li ma marux tajjeb f'terapiji ta' tbaxxija ta' l-urat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'individwi b'sahhithom, konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) u l-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma u l-hin (AUC) ta' febuxostat ždieđu 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 žieda 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'febuxostat 40-240 mg QD. Generalment, il-parametri farmakokinetiċi ta' febuxostat stmati minn dawn l-analiżi huma konsistenti ma' daww miksuba minn individwi b'sahhithom, u dan jindika li individwi b'sahhithom 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 $\mu\text{g/mL}$, u 5.0-5.3 $\mu\text{g/mL}$, rispettivament. Il-biodisponibiltà 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 xaham, 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 ġie ttestjat (doża multipla ta' 80 mg). Għalhekk, febuxostat jista' jittiehed mingħajr każ tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat stabbli (V_{ss}/F) ta' febuxostat ivarja minn 29 sa 75 l wara doži orali ta' 10-300 mg. It-twahhil 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-twahhil 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 sehhew fil-plażma tal-bnedmin. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied uman urew li daww il-metaboliti ossidattivi ġew iffurmati primarjament minn CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 jew CYP2C9 u febuxostat glucuronide kien iffurmat primarjament minn UGT 1A1, 1A8, u 1A9.

Eliminazzjoni

Febuxostat huwa eliminat kemm mir-rotta epatika kif ukoll mir-rotta renali. Wara doża orali ta' 80 mg ta' febuxostat tikkettjat b¹⁴C, madwar 49% tad-doża kienet irkuprata fl-awrina bhala febuxostat mhux mibdul (3%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (30%), il-metaboliti ossidattivi maghrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (13%), u metaboliti mhux maghrufa oħra (3%). Barra mit-tnehhija fl-awrina, madwar 45% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar bhala febuxostat mhux mibdul (12%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (1%), il-metaboliti ossidattivi maghrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (25%), u metaboliti mhux maghrufa oħra (7%).

Indeboliment renali

Wara doži multipli ta' 80 mg ta' febuxostat f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderata jew severa, C_{max} ta' febuxostat ma nbidilx, relattivament għall-individwi b'funzjoni renali normali. L-AUC totali medja ta' febuxostat 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. Izda, l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat.

Indeboliment epatiku

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

Sess

Wara doži orali multipli ta' febuxostat, 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

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

Karċinoġeniċità, mutaġenesi, 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 kiens hemm żieda sinifikanti fl-ebda tip ta' tumor iehor fil-ġrieden 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' dozi orali sa 48 mg/kg/kuljum instab li ma ghandu l-ebda effett fuq il-fertilita u l-hila riproduttiva ta' firien maskili u femminili.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilita, effetti teratogenici, jew hsara lill-fetu minhabba febuxostat. Kien hemm tossicita fl-omm b' doza gholja flimkien ma' tnaqqis fl-indici tal-fim u zvilupp imnaqqas tal-frieh fil-firien f' madwar 4.3 darbiet l-esponiment uman. Studji teratologici, 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 teratogenici.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal hydrated
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol)
Macrogol 3350
Titanium dioxide(E171)
Talc
Iron oxide, yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

[3 snin](#)
[Sentejn](#)

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 (PVC/PVDC/PVC//Alu): 14, 28, 56, jew 84 pillola miksija b'rita f'kaxxa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

14-il pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/005

28 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/006

56 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/007

84 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 Marzu 2019

Data tal-ahħar tiġdid: **7 ta' Diċembru 2023**

Formatted: Slovenian

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
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 ikkonċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Krka 80 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose (bhala monidrat).

Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

14-il pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/001
28 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/002
56 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/003
84 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Krka 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Krka 120 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 120 mg febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose (bhala monidrat).

Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

14-il pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/005
28 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/006
56 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/007
84 pillola miksija b'rita: EU/1/18/1347/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Krka 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA (PVC/PVDC/PVC//Alu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Febuxostat Krka 80 mg pilloli

febuxostat

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

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

FOLJA (PVC/PVDC/PVC//Alu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Febuxostat Krka 120 mg pilloli

febuxostat

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

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Febuxostat Krka u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Febuxostat Krka
3. Kif għandek tiehu Febuxostat Krka
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Febuxostat Krka
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Febuxostat Krka u għalxiex jintuza

Pilloli Febuxostat Krka fihom is-sustanza attiva febuxostat u jintuzaw għall-kura tal-gotta, li hija assoċjata ma' kimika żejda msejha uric acid (urate) fil-ġisem. F'xi persuni, l-ammont ta' uric acid jizjed fid-demmi u jista' jsir għoli wisq biex jibqa' mdewweb. Meta jiġri dan, kristalli ta' urate jistgħu jiffurmaw ġewwa u madwar il-ġogi u l-kliewi. Dawn il-kristalli jistgħu jikkawżaw uġiġh sever f'daqqa, hmura, 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 hsara fil-ġog u fl-għadam.

Febuxostat Krka jahdem billi jnaqqas il-livelli ta' uric acid. Iz-zamma ta' uric acid f'livell baxx permezz tat-tehid ta' Febuxostat Krka darba kuljum twaqqaf iż-żieda tal-kristalli, u maż-żmien tnaqqas is-sintomi. Iz-zamma ta' uric acid f'livell baxx biżżejjed għall-perjodu twil biżżejjed tista' wkoll iċċekken it-tofi.

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

Febuxostat Krka huwa għall-adulti.

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

Tihux Febuxostat Krka

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Febuxostat Krka:

- jekk inti għandek jew kellek insuffiċjenza tal-qalb, problemi tal-qalb jew puplesija,
- jekk għandek jew qatt kellek mard tal-kliewi u/jew reazzjoni allergika serja għal Allopurinol (medicina li tintuza 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 bhala riżultat ta' marda tal-kanċer jew tas-sindrome Lesch-Nyhan (kundizzjoni ereditarja rari fejn ikun hemm uric acid żejjed fid-demmm),
- jekk għandek problemi tat-tirojde.

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

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

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

Kien hemm rapporti rari ta' raxxijiet tal-ġilda li setgħu kienu ta' theddida għall-hajja (Sindrome ta' Stevens-Johnson) bl-użu ta' febuxostat, l-ewwel jidhru bhala tikkek homor tal-mira jew dbabar tondi li ta' spiss ikollhom punta fin-nofs fil-parti ta' fuq tal-ġisem. Tista' tinkludi wkoll ulċeri fil-halq, grieżem, imnieher, ġenitali u kongunktivite (għajnejn homor u minfuhin). Ir-raxx jista' javvanza għal ponot mal-ġisem kollu jew titqaxxar il-ġilda.

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

Jekk bhalissa għandek attack tal-gotta (bidu f'daqqa ta' uġigh qawwi, sensitività, hmura, shana u nefha f'ġog), stenna sakemm l-attakk tal-gotta jbatti qabel tibda kura b'Febuxostat Krka.

Għal xi persuni, attakk 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 tiehu Febuxostat Krka, u speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat jew xhur ta' kura. Huwa importanti li tkompli tiehu Febuxostat Krka anki jekk ikollok rikaduta, għax Febuxostat Krka ikun għadu qed jahdem biex ibaxxi l-uric acid. Jekk tkompli tiehu Febuxostat Krka kuljum, maż-żmien, rkadar tal-gotta jsehh inqas ta' spiss u jkun b'inqas uġigh.

Jekk ikun hemm bżonn, it-tabib tiegħek jista' spiss jordnalek medicini ohra, biex jgħin jevita jew jikkura s-sintomi ta' meta tirkadi (bhal uġigh u nefha f'ġog).

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

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

Tfal u adolexxenti

M'għandekx tagħti din il-medicina lil tfal taht it-18-il sena għax l-effikaċja u s-sigurtà ma ġewx stabbiliti.

Medicini ohra u Febuxostat Krka

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

Huwa importanti hafna li tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu medicini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi li ġejjin għax dawn jistgħu jirreagixxu ma' Febuxostat Krka 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

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

Mhux magħruf jekk Febuxostat Krka jistax jagħmel hsara lit-tarbija mhux imwiela. Febuxostat Krka m'għandux jintuża waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk Febuxostat Krka jgħaddix fil-halib tas-sider. M'għandekx tieħu Febuxostat Krka jekk qed tredda' jew jekk qed tippjana li tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Febuxostat Krka fiħ lactose u sodium

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

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

3. Kif għandek tieħu Febuxostat Krka

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skond il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża tas-soltu hija pillola waħda kuljum. Il-ferq qiegħed hemm biex jgħinek taqsam il-pillola jekk issibha diffiċli biex tiblghha shiħa.
- Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-halq u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

Gotta

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

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

Prevenzzjoni u trattament ta livelli għolja ta' uric acid f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kimoterapja għal kanċer

Febuxostat Krka huwa disponibbli bhala pillola ta' 120 mg.

Ibda hu Febuxostat Krka jumejn qabel il-kimoterapja u ibqa' hu l-pilloli skont il-parir tat-tabib. It-trattament huwa ġeneralment għall-użu fuq terminu ta' żmien qasir.

Jekk tieħu Febuxostat Krka aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Febuxostat Krka

Jekk tinsa doża ta' Febuxostat Krka hudha hekk kif tiftakar sakemm ma jkunx kważi sar il-hin 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-hin normali. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Febuxostat Krka

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

kliewi tieghek.

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

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

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

Tkomplix tiegħu din il-mediċina u ikkuntattja lit-tabib tieghek 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) jseħhu, għax wara tista' sseħh reazzjoni allergika serja:

- reazzjonijiet anafilattici, sensitività eċċessiva għall-mediċina (ara wkoll sezzjoni 2 "Avviżi u prekawzjonijiet")
- raxxijiet li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja li għandhom karatteristika li jiffurmaw ponot u titqaxxar il-ġilda u s-superfici interni tad-dahliet fil-ġisem, eż halq u ġenitali, ulċeri bl-uġiġh fil-halq u/jew partijiet ġenitali, flimkien ma' deni, grieżem misluhin u gheja (Sindrome ta' Stevens Johnsons/Nekrolisi Epidermali Tossika), jew b'għenieqed limfatiċi minfuha, fwied minfuħ, epatite (sa insuffiċjenza tal-fwied), għadd aktar għoli taċ-ċelluli bojod tad-demem (reazzjoni tal-mediċina 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
- uġiġh ta' ras
- raxx (inkluzi tipi differenti ta' raxx, jekk jogħġbok ara hawn taht fis-sezzjonijiet "mhux komuni" u "rari")
- dardir
- zieda fis-sintomi tal-gotta
- nefha lokalizzata minhabba li jingabru l-fluwidi fit-tessuti (edima)
- sturdament
- qtugħ ta' nifs
- hakk
- uġiġh fil-partijiet estremi tal-ġisem (riġlejn u dirgħajn), uġiġh/wegħġat fil-muskoli/ġogi
- gheja

Effetti sekondarji oħra mhux imsemmija hawn fuq huma elenkati hawn taht

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa' 1 f'kull 100 persuna):

- tnaqqis fl-aptit, bidla fil-livelli ta' zokkor fid-demem (dijabete) li jista' jkollha bhala sintomu għatx eċċessiv, zieda fil-livelli ta' xaham fid-demem, zieda fil-piż
- telf tax-xewqa għas-sess
- diffikultà biex torqod, nġhas
- sensazzjoni ta' tneimm 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, thabbit irregolari jew mgħaġġel tal-qalb, thoss qalbek thabbat (palpitazzjoni)
- fwawar ta' shana jew fwawar (e.ż. ħmura tal-wiċċ jew tal-ghonq), zieda fil-pressjoni tad-demem, fsada (emorraġija, li tidher biss f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kimoterapija għal disturbi tad-demem)
- sogħla, skumdità jew uġiġh f'sidrek, infjamazzjoni tal-passaġġ ta' mniehrek u/jew grieżmejk (infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs), bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel
- halq xott, uġiġh addominali/skomdu jew gass, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq, hruq ta' stonku/indigestjoni, stitikezza, purgar aktar frekwenti, rimettar, skumdità fl-istonku
- raxx bil-hakk, horriqija, infjamazzjoni, bidla fil-kulur tal-ġilda, tikkek żgħar homor jew vjola

fuq il-ġilda, tikkek żgħar ċatti homor fuq il-ġilda, parti tal-ġilda tiħmar u tinkesa b'ponot żgħar imqabbżin, raxx, partijiet tal-ġilda homor u b'tikkek, tegħreq iktar, tegħreq billejl, alopeċja, ħmura tal-ġilda (eritema), psorijasi, ekżema, tipi ohra 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
- demm 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 (kolelitijażi)
- żieda fil-livell tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm (TSH)
- bidliet fil-kimika tad-demm jew fl-ammont ta' ċelluli tad-demm jew plejlets (riżultati tat-test tad-demm 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-zaqq, dardir u rimettar
- bżonn urġenti biex tgħaddi l-awrina
- uġiġh
- telqa tal-ġisem
- żieda fl-**INR**
- tbenġil
- nefha fix-xoffa

Rari (jistgħu jaffettwaw sa' 1 f'kull 1,000 persuna):

- 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 jitlelek id-deni jista' jkun li tkun qed tiġi ikkawżata mit-therrija tal-muskoli. Ghamel 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-ghajnejn, 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, ghenieqed limfatiċi minfuħa, fwied minfuħ, epatite (sa insuffiċjenza tal-fwied), għadd aktar għoli taċ-ċelluli bojod tad-demm (lewkoċiti, bi jew mingħajr eosinofilja)
- diversi tipi ta' raxx (eż. b'tikkek bojod, bil-ponot, bil-ponot bil-materja, bil-ġilda titqaxxar, raxx bħal tal-hosba), eritema mifruxa, nekrosi, u nfafet maqluġha tal-epidermi u r-riti mukużi, li jirriżultaw fi tqaxxir u possibbilment f'sepsis (Sindrome ta' Steven-Johnson/nekrolisi epidermalis tossika)
- nervi
- thossok bil-ghatx
- tnaqqis fil-piż, żieda fl-aptit, nuqqas fl-aptit bla kontroll (anoressija)
- għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm b'mod anormali (ċelluli bojod jew homor tad-demm jew plejtlits)
- bidliet jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina minħabba infjammazzjoni fil-kliewi (nefrite fl-interstizzju tat-tubuli)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- tisfar il-ġilda (suffejra)
- infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- ħsara lill-fwied
- żieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demm (indikatur ta' ħsara fil-muskoli)
- mewt zoftu ġejja mill-qalb
- jonqos il-ghadd taċ-ċelluli homor fid-demm (anemija)

- depressjoni
- disturb fl-irqad
- tnaqqis fis-sens tat-toghma
- sensazzjoni ta' hruq
- vertigo
- falliment ċirkulatorju
- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja)
- ugiġh fil-halq; infjammazzjoni tal-halq
- perforazzjoni gostrointestinali
- sindrome rotator cuff
- polimajalġja reumatika
- thoss is-shana
- telf ta' vista f'daqqa minhabba mblukkar ta' arterja fl-ghajn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti 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 imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Febuxostat Krka

Żomm din il-medicina fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Febuxostat Krka:

- Is-sustanza attiva hija febuxostat.
Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg febuxostat.
Kull pillola miksija b'rita fiha 120 mg febuxostat.
- Is-sustanzi l-oħra huma: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, colloidal hydrated silica u magnesium stearate fil-qalba tal-pillola u poly(vinyl alcohol), macrogol 3350, titanium dioxide (E171), talc, yellow iron oxide (E172) – għall-pilloli miksija b'rita tal-120 mg u red iron oxide (E172) - għall-pilloli miksija b'rita ta' 80 mg fil-qoxra tal-pillola.
Ara sezzjoni 2 "Febuxostat Krka fih lactose u sodium".

Kif jidher Febuxostat Krka u l-kontenut tal-pakkett:

Febuxostat Krka 80 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma pilloli miksija b'rita, ovali, imzaqqin fuq żewġ naħat, ta' lewn roża, b'ferq fuq naha waħda. Id-dimensjoni tal-pillola: 16 mm x 8 mm. Is-sinjali imnaqqax qiegħed hemm biss biex tkun tista' taqsamha sabiex tkun tista' tiblagħha mingħajr tbatija u mhux biex taqsamha f'dozi ndaqs.

Febuxostat Krka 120 mg pilloli miksija b'rita, (pilloli) huma pilloli miksija b'rita f'għamla ta' kapsula, kemxejn imzaqqin fuq żewġ naħat, ta' lewn safrani kannella, b'ferq fuq żewġ naħat. Id-dimensjoni tal-pillola: 19 mm x 8 mm. Is-sinjali imnaqqax qiegħed hemm biss biex tkun tista' taqsamha sabiex tkun tista' tiblagħha mingħajr tbatija u mhux biex taqsamha f'dozi ndaqs.

Febuxostat Krka jiġu f'kaxxi li fihom 14, 28, 56 jew 84 pillola miksija b'rita ġo folji.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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