

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' febuxostat.

Eċċipjent b'effett magħruf

Eċċipjenti: Kull pillola fiha 236.0 mg ta' lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita. (pillola)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

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

Anzjani

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

Indeboliment renali

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

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

Indeboliment epatiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' febuxostat ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh Klassi Ċ).
Id-dożaġġ irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif huwa 80 mg. Huwa disponibbli tagħrif limitat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

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

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi kardjovaskulari

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

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

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

Allergija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

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

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

Attakki ta' gotta akuta (aggravar tal-gotta)

Kura b'febuxostat m'għandiex tinbada qabel jgħaddi għal kollox attakk akut tal-gotta. Jista' jseħħ irkadar tal-gotta waqt il-bidu tal-kura minhabba tibdil fil-livelli ta' uric acid fis-serum li jwassal għal

mobilizzazzjoni ta' urate mid-depożiti fit-tessut (ara sezzjoni 4.8 u 5.1). Fil-bidu tal-kura b'febuxostat hija rrakkomandata profilassi tal-irkadar b'NSAID jew colchicine għal tal-inqas 6 xhur (ara sezzjoni 4.2).

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

Depożizzjoni ta' xanthine

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

Mercaptopurine/azathioprine

L-użu ta' febuxostat mhux irrakkomandat f'pazjenti kkurati fl-istess waqt b'mercaptopurine/azathioprine minhabba li l-inibizzjoni ta' xanthine oxidase b'febuxostat tista' tikkawża 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 giet ordnata qabel sabiex jiġi evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.3).

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

Pazjenti li jirċievu trapjant ta' organu

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

Theophylline

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

Disturbi fil-fwied

Waqt studji kliniċi kombinati ta' fażi 3, kienu osservati anormalitajiet hfief 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 $\mu\text{IU/mL}$) f'pazjenti fuq kura fit-tul b'febuxostat (5.5%). Attenzjoni hija meħtieġa meta febuxostat ikun użat f'pazjenti b'bidla fil-funzjoni tat-tirojde (ara sezzjoni 5.1).

Eċċipjenti

Pilloli Febuxostat Viatrix fihom 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.

Il-pilloli febuxostat Viatrix fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Mercaptopurine/azathioprine

Fuq il-bażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' febuxostat fuq l-inibizzjoni ta' XO, l-użu fl-istess waqt mhux irrakkomandat. Inibizzjoni ta' XO minn febuxostat tista' tikkawża żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-medicini li twassal għat- 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 rċiew azathioprine 100 mg waħdu u doża mnaqqsa ta' azathioprine (25 mg) f'kombinazzjoni ma' febuxostat (40 jew 120 mg).

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

Rosiglitazone/sottostrati ta' CYP2C8

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

Theophylline

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

Naproxen u inibituri oħra tal-glukuronidazzjoni

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

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

Indutturi tal-glukuronidazzjoni

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

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

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

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

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

Desipramine/substrati ta' CYP2D6

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

Antaċidi

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rapportati b'mod komuni fi provi kliniċi (4,072 individwi ikkurati b'mill-anqas 10 mg sa' 300 mg), studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni (studju FAST: 3001 individwu kkurati tal-inqas b'doża minn 80 mg sa 120 mg) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma aggravar tal-gotta, anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, dijarea, tqalligh, uġigh ta' ras, sturdament, dispnea, raxx, ħakk, artralġja, majalġja, uġigh fit-truf, edima u gheja. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu fil-parti l-kbira ħfief għal moderati fil-qawwa. Każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serja għal febuxostat, li f'it minnhom kienu assoċjati ma' sintomi sistemici u avvenimenti rari ta' mewt għal għarrieda ġejja mill-qalb, seħħew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<u>Rari</u> Panċitopenija, tromboċitopenija, agranuloċitozi*, anemija [#]
Disturbi fis-sistema immuni	<u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika*, sensittività eċċessiva għall-medicina*
Disturbi fis-sistema endokrinarja	<u>Mhux komuni</u> Żieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem, ipotirojdiżmu [#]
Disturbi fl-għajnejn	<u>Mhux komuni</u> Vista mċajpra <u>Rari</u> Okkluzjoni tal-arterja retinali [#]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<u>Komuni***</u> Aggravar tal-gotta <u>Mhux komuni</u> Dijabete mellitus, iperlipidemija, tnaqqis fl-aptit, żieda fil-piż <u>Rari</u> Tnaqqis fil-piż, zjieda fl-aptit, anoressija
Disturbi psikjatriċi	<u>Mhux komuni</u> Tnaqqis fil-libido, nuqqas ta' rqad <u>Rari</u> Nervi, burdata depressa [#] , disturb tal-irqad [#]
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni</u> Uġigh ta' ras, sturdament <u>Mhux komuni</u> Parasteżija, emiparezi, ngħas, letargija [#] , bidla fit-togħma, ipoesteżija, iposomija <u>Rari</u> Ageusja [#] , sensazzjoni ta' ħruq [#]
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<u>Mhux komuni</u> Tinnitus

	<u>Rari</u> Vertigo [#]
Disturbi fil-qalb	<u>Mhux komuni</u> Fibrillazzjoni atrijali, palpitazzjonijiet, ECG anormali, aritmija [#] <u>Rari</u> Mewt għal għarrieda ġejja mill-qalb*
Disturbi vaskulari	<u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja, ħmura fil-wicċ, fwawar ta' shana <u>Rari</u> Kollass ċirkulatorju [#]
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<u>Komuni</u> Qtugħ ta' nifs <u>Mhux komuni</u> Bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel [#] , sogħla, flissjoni [#] <u>Rari</u> Pnewmonja [#]
Disturbi gastro-intestinali	<u>Komuni</u> Dijarea**, tqalligh <u>Mhux komuni</u> Ugħigh addominali, ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq [#] , nefha fl-addome, marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, ħalq xott, dispepsja, stitikezza, purgar ta' spiss, gass, skomdità gastro-intestinali, ulċera tal-ħalq, 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, suffejra*, ġerħa fil-fwied*, koleċistite [#]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<u>Komuni</u> Raxx (inklużi għadd ta' tipi ta' raxx differenti irrappurtati b'frekwenzi aktar baxxi, ara hawn taħt), ħakk <u>Mhux komuni</u> Dermatite, urtikarja, ġilda titlef il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, iperidrozi, alopeċja, ekzema [#] , ħmura, tegħreq ħafna matul il-lejl [#] , psorijasi [#] , raxx bil-ħakk [#] <u>Rari</u> Nekrolisi epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, anġjoedema*, 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
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<u>Komuni</u> Artralġja, majalġja, ugħigh fit-truf [#] <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 tgħaddi l-awrina, infezzjoni fl-apparat tal-awrina [#]

	<u>Rari</u> Nefrite fit-tubuli tal-interstizzju*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<u>Mhux komuni</u> Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<u>Komuni</u> Edima, għeja <u>Mhux komuni</u> Ugħigh fis-sider, skumdità fis-sider, ugħigh [#] , telqa tal-ġisem [#] <u>Rari</u> Għatx, thossok shun [#]
Investigazzjonijiet	<u>Mhux komuni</u> Żieda ta' amylase fid-demem, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-għadd tal-WBC, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, żieda tal-kreatinina fid-demem, tnaqqis fl-emoglobina, żieda tal-urea fid-demem, żieda tat-triglicerajds fid-demem, żieda tal-kolesterol fid-demem, tnaqqis tal-hematokrit, żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demem, jiżdied il-potassium fid-demem, żieda fl-INR [#] <u>Rari</u> Żieda tal-glucose fid-demem, jittawwal il-ħin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demem, żieda tal-alkaline phosphatase fid-demem, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem*
Korriment, avvelenament, u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	<u>Mhux komuni</u> Tbenġil [#]

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjoni kontra l-gotta, preparazzjonijiet li jinibixxu l-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 K_i ta' inibizzjoni *in vitro* inqas minn nanomolar wieħed. Febuxostat intwera li jinibixxi b'mod qawwi kemm il-forma ossidata kif ukoll dik ridotta ta' XO. F'konċentrazzjonijiet terapewtiċi febuxostat ma 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

L-effikaċja ta' febuxostat intweriet f'tlett studji pivotali ta' Fażi 3 (iż-żewġ studji piviali APEX u FACT, u l-istudju ieħor addizzjonali CONFIRMS deskritti hawn taht) li twettqgħu f'4101 pazjent b'iperuriċimja u gotta. F'kull studju pivotali ta' Fażi 3, febuxostat wera ħila superjuri biex ibaxxi u jżomm il-livelli ta' uric acid fis-serum meta mqabbel ma' allopurinol. Il-fini ewlieni tal-effikaċja fl-istudji APEX u FACT kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom l-aħħar 3 livelli ta' kull xahar ta' uric acid fis-serum < 6.0 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$). L-istudju addizzjonali ta' Fażi 3 CONFIRMS, li r-riżultati tiegħu saru disponibbli wara li l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' febuxostat inharget għall-ewwel darba, il-fini ewlieni tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom livell ta' urate fis-serum < 6.0 mg/dL fl-ewwel żjara. F'dawn l-istudji ma kienux 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-ogħla doża rrakkomandata) intużat bħala doża ta' valutazzjoni tas-sigurtà.

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

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

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

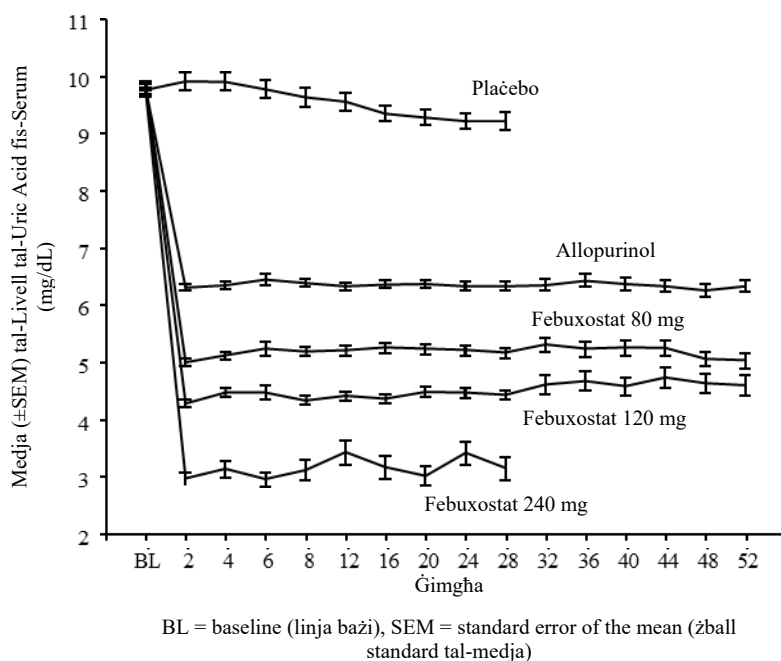
Tabella 2 tiġbor ir-riżultati tal-mira primarja tal-effikaċja:

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

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

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

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



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

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

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fazi 3, randomized, kontrollat, ta' 26-ġimgha biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' febuxostat 40 mg u 80 mg, meta mqabbel ma' allopurinol 300 mg jew 200 mg, f'pazjenti bil-gotta u iperuriċemija. Elfejn mitejn u disgha u sittin (2269) pazjent kienu mgħażulin għall-ġharrieda: 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 ħafif-moderat (bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obbligatorju fuq il-perijodu ta' 26-ġimgha.

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

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

L-Istudju APEX ivvaluta l-effikaċja f'40 pazjent b'indeboliment renali (i.e., linja bażi tal-kreatinina fis-serum > 1.5 mg/dL u ≤2.0 mg/dL). Għall-individwi b'indeboliment renali li kienu randomised għal allopurinol, id-doża kienet mgħollija sa 100 mg QD. Febuxostat 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-placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

Il-proporzjon ta' individwi li kellhom bżonn kura għall-irkadar tal-gotta (Studju APEX u FACT) kien numerikament aktar baxx fil-gruppi li laħqu livell medju ta' urate fis-serum wara l-linja bażi ta' <6.0 mg/dL, <5.0 mg/dL, jew <4.0 mg/dL meta mqabbel mal-grupp li laħaq livell medju ta' urate fis-

serum wara l-linja bażi ta' ≥ 6.0 mg/dL waqt l-aħħar 32 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 jiksibu l-aħħar kura stabbli. Pazjenti li kellhom 3 livelli sUA >6.0 mg/dL kienu rtirati. Livelli ta' urate fis-serum inżammu maż-żmien (i.e. 91% u 93% tal-pazjenti fuq il-kura inizzjali b'febuxostat 80 mg u 120 mg, rispettivament, kellhom sUA <6 mg/dL f'Xahar 36).

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

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

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

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

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

Waqt l-istudji kliniċi ta' fażi 3, kienu osservati anormalitajiet hfief fit-test tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti kkurati b'febuxostat (5.0%). Dawn ir-rati kienu simili għar-rati rrapportati b'allopurinol (4.2%) (ara sezzjoni 4.4). Kienu osservati valuri miżjudi ta' TSH (>5.5 μ IU/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' inferjorità, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li qabbel riżultati CV (cardiovascular - kardjovaskulari) b'febuxostat versus allopurinol f'pazjenti bil-gotta u storja ta' mard CV serju inklużi MI (myocardial infarction - infart mijokardijaku), rikoverar l-isptar għal angina mhux stabbli, proċedura ta' vaskularizzazzjoni mill-ġdid ta' arterja fil-qalb jew fil-moħħ, puplesija, rikoverar l-isptar għal attakk iskemiku temporanju, mard vaskulari periferali, jew dijabete mellitus b'xhieda ta' mard mikrovaskulari jew makrovaskulari. Biex tinkiseb sUA (Serum Uric Acid) 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 angina mhux stabbli b'rivaskularizzazzjoni urġenti tal-qalb.

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

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

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

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

Fl-analiżi tal-komponenti individwali ta' MACE, ir-rata ta' mwiet CV kienet 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 angina mhux stabbli (1.6% vs. 1.8% tal-pazjenti; HR 0.86; 95% CI 0.59-1.26). Ir-rata ta' mortalità minn kull kawża kienet ukoll oghla b'febuxostat milli b'allopurinol (7.8% vs. 6.4% tal-pazjenti; HR 1.22; 95% CI 1.01-1.47), li kienet 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, dħul l-isptar għal aritmiji mhux assoċjati ma' iskemija, avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, u rikoverar l-isptar għal attakki iskemiċi temporanji kienu komparabbli għal febuxostat u allopurinol.

L-Istudju FAST kien studju prospettiv, randomizzat, open-label, bl-iskop finali blinded li qabbel il-profil ta' sigurtà CV ta' febuxostat ma' allopurinol f'pazjenti b'iperuriċimja kronika (f'kundizzjonijiet fejn id-depożizzjoni tal-urate kien digà sehh) u fatturi ta' riskju CV (jiġifieri pazjenti ta' 60 sena jew akbar u b'tal-inqas fattur wieħed ieħor ta' riskju CV). Pazjenti eliġibbli rċivew trattament b'allopurinol qabel ir-randomizzazzjoni, u kienu meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta kien hemm bżonn, skont għidazzju kliniku, rakkomandazzjonijiet EULAR u l-pożoloġija approvata. Fl-aħħar tal-fażi lead-in ta' allopurinol, pazjenti b'livell sUA ta' < 0.36 mmol/L (< 6 mg/dL) jew li rċivew 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-ħin 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) dħul l-isptar għal MI li mhux fatali/sindrome koronarja akuta (ACS, acute coronary syndrome) pożittiva għall-biomarker; ii) puplesija mhux fatali; iii) mewt minhabba avveniment CV. L-analiżi primarja kienet ibbażata fuq approwċ ta' fuq it-trattament (OT, on-treatment).

Kollox ma' kollox, 6128 pazjent kienu randomizzati, 3063 għal febuxostat u 3065 għal allopurinol.

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Saru analiżi tal-farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni f'21 l-il pazjent b'iperuriċimja u gotta, kkurati b'febuxostat 40-240 mg QD. Ġeneralment, il-parametri farmakokinetiċi ta' febuxostat stmati minn dawn l-analiżi huma konsistenti ma' dawk miksuba minn individwi b'saħħithom, u dan jindika li individwi b'saħħithom huma rappreżentattivi għall-valutazzjoni farmakokinetika / farmakodinamika fil-popolazzjoni ta' pazjenti bil-gotta.

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Età

Ma kienu osservati l-ebda tibdiliet sinifikanti fl-AUC ta' febuxostat jew tal-metaboliti tiegħu wara doži orali multipli ta' 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% oġġla fin-nisa milli fl-irġiel, rispettivament. Madankollu, C_{max} u l-AUC ikkoreġuti għall-piż kienu simili bejn is-sessi. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ bbażat fuq is-sess.

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

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

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

Karċinoġenicità, 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 kienx 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 stàndard għall-ġenotossicità ma wrew l-ebda effetti ġenotossiċi rilevanti bioloġikament għal febuxostat.

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

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità, effetti teratoġeniċi, jew ħsara lill-fetu minħabba febuxostat. Kien hemm tossicità fl-omm b'doża għolja flimkien ma' tnaqqis fl-indiċi tal-ftim u żvilupp imnaqqas tal-frieħ fil-firien f'madwar 4.3 darbiet l-esponiment uman. Studji teratoġeniċi, li

twettqu f' firien tqal f' madwar 4.3 darbiet u fi fniek tqal f' madwar 13-il darba l-esponiment uman ma wrew l-ebda effetti teratoġeniċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja tal-pillola

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Ġunju 2017
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 120 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg ta' febuxostat.

Eċċipjent b'effett magħruf

Eċċipjenti: Kull pillola fiha 354.0 mg ta' lactose

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita. (pillola)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Febuxostat Viatris huwa indikat għal trattament ta' iperuriċimja kronika f'kundizzjonijiet fejn digà seħhet depożizzjoni ta' urate (inkluż passat, jew preżenza ta' artrite tofus u/jew tal-gotta).

Febuxostat Viatris huwa 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 Viatris huwa indikat fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Gotta

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

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

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

Sindrome tal-Lisi tat-Tumur

Id-doża orali rrakkomandata ta' Febuxostat Viatris hi 120 mg darba kuljum mingħajr ma jitqies l-ikel.

Febuxostat Viatris għandu jinbeda jumejn qabel il-bidu ta' terapija ċitotossika u jitkompla għal mill-inqas 7 ijiem: madanakollu t-trattament jista' jiġi mtawwal għal 9 ijiem skont it-tul tal-kimoterapija fuq 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 (tneħħija ta' kreatinina <30 mL/min, ara sezzjoni 5.2).

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

Indeboliment epatiku

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

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

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Disturbi kardjovaskulari

Kura ta' iperuriċimja kronika

F'pazjenti b'mard kardjovaskulari serju li jkun diġà hemm qabel (eż. infart mijokardijaku, puplesija jew angina li mhux stabbli), waqt l-iżvilupp tal-prodott u fi studju wieħed 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 regolament.

Għal iktar dettalji dwar sigurtà kardjovaskulari ta' febuxostat irreferi għal sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1.

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

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

Allergija/sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali

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

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

Attakki ta' gotta akuta (aggravar tal-gotta)

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

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

Depożizzjoni ta' xanthine

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

Mercaptopurine/azathioprine

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

Meta l-użu fl-istess waqt ma jkunx jista' jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis tad-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għall-20% jew anqas tad-doża li kienet ġiet 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' febuxostat f'dawn il-pazjenti mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Theophylline

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

Disturbi fil-fwied

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

Disturbi fit-tirojde

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

Eċċipjenti

Pilloli febuxostat Viatrix fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Il-pilloli febuxostat Viatrix fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Mercaptopurine/azathioprine

Fuq il-bażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' febuxostat fuq l-inibizzjoni ta' XO, l-użu fl-istess waqt mhux irrakkomandat. Inibizzjoni ta' XO minn febuxostat tista' tikkawża żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-medicini li twassal għallt-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 oħra f'voluntiera f'saħħithom, li rċievw azathioprine 100 mg waħdu u doża mnaqqsa ta' azathioprine (25 mg) f'kombinazzjoni ma' febuxostat (40 jew 120 mg).

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

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

Rosiglitazone/sottostrati ta' CYP2C8

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

Theophylline

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

Naproxen u inibituri oħra tal-glukuronidazzjoni

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

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

Indutturi tal-glukuronidazzjoni

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

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

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

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

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

Desipramine/substrati ta' CYP2D6

Intwera li febuxostat huwa inibitur dgħajjed ta' CYP2D6 *in vitro*. Fi studju f'individwi b'saħħithom, 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 dgħajjed ta' febuxostat fuq l-enzima CYP2D6 *in vivo*. Għalhekk, l-għoti ta' febuxostat flimkien ma' substrati oħra ta' CYP2D6 mhux mistenni li jeħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal dawn is-sustanzi.

Antaċidi

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni fi provi kliniċi (4,072 individwi ikkurati b'mill-anqas 10 mg sa' 300 mg), studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni (studju FAST: 3001 individwu kkurati tal-inqas b'doża minn 80 mg sa 120 mg) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti bil-gotta huma aggravar tal-gotta, anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, dijarea, tqalligh, uġigh ta' ras, sturdament, dispnea, raxx, ħakk, artralġja, majalġja, uġigh fit-truf, edima u gheja. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu fil-parti l-kbira ħfief għal moderati fil-qawwa. Każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serja għal febuxostat, li f'it minnhom kienu assoċjati ma' sintomi sistemiċi u avvenimenti rari ta' mewt għal għarrieda ġejja mill-qalb, seħhew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) u rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$) li seħhew f'pazjenti ikkurati b'febuxostat huma mnizzla hawn taħt. Il-frekwenzi huma bbazati fuq studji u esperjenzi wara li gie mqieghed fuq is-suq f'pazjenti bil-gotta.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji 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-tqegħid fis-suq

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<u>Rari</u> Panċitopenija, tromboċitopenija, agranuloċitożi*, anemija [#]
Disturbi fis-sistema immuni	<u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika*, sensittività eċċessiva għall-medicina*
Disturbi fis-sistema endokrinarja	<u>Mhux komuni</u> Żieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem, ipotirojdiżmu [#]
Disturbi fl-għajnejn	<u>Mhux komuni</u> Vista mcajpra <u>Rari</u> Okklużjoni tal-arterja retinali [#]
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	<u>Komuni***</u> Aggravar tal-gotta <u>Mhux komuni</u> Dijabete mellitus, iperlipidemija, tnaqqis fl-aptit, zieda fil-piż <u>Rari</u> Tnaqqis fil-piż, zjieda fl-aptit, anoressija
Disturbi psikjatriċi	<u>Mhux komuni</u> Tnaqqis fil-libido, nuqqas ta' rqad <u>Rari</u> Nervi, burdata depressa [#] , disturb tal-irqad [#]
Disturbi fis-sistema nervuża	<u>Komuni</u> Ugħigh ta' ras, sturdament <u>Mhux komuni</u> Parasteżija, emipareżi, ngħas, letargija [#] , bidla fit-togħma, ipoesteżija, iposomija <u>Rari</u> Ageusja [#] , sensazzjoni ta' ħruq [#]
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<u>Mhux komuni</u> Tinnitus <u>Rari</u> Vertigo [#]
Disturbi fil-qalb	<u>Mhux komuni</u> Fibrillazzjoni atrijali, palpitazzjonijiet, ECG anormali, aritmija [#] <u>Rari</u> Mewt għal għarrieda ġejja mill-qalb*
Disturbi vaskulari	<u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja, ħmura fil-wiċċ, fwawar ta' shana <u>Rari</u> Kollass ċirkulatorju [#]
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<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> Ugħigh addominali, ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq [#] , nefha fl-addome, marda ta' rifluss gastro-esofagali, rimettar, ħalq xott, dispepsja, stitikezza, purgar ta' spiss, gass, skomdità gastro-intestinali, ulċera tal-ħalq, nefha fix-xoffa [#] , pankreatite <u>Rari</u> Perforazzjoni gastrointestinali [#] , stomatite [#]

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<u>Komuni</u> Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied** <u>Mhux komuni</u> Kolelitijasi <u>Rari</u> Epatite, suffeja*, ġerħa fil-fwied*, kolecistite [#]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<u>Komuni</u> Raxx (inklużi għadd ta' tipi ta' raxx differenti irrappurtati b'frekwenzi aktar baxxi, ara hawn taħt), ħakk <u>Mhux komuni</u> Dermatite, urtikarja, ġilda titlef il-kulur, ferita fil-ġilda, petekje, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, iperidrozi, alopeċja, ekżema [#] , ħmura, tegħreq ħafna matul il-lejl [#] , psorijasi [#] , raxx bil-ħakk [#] <u>Rari</u> Nekrolisi epidermali tossika*, Sindrome Stevens-Johnson*, angjoedema*, reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici*, raxx mal-ġisem kollu (serju)*, raxx bil-qxur, raxx follikulari, raxx vesikulari, raxx pustulari, raxx bi ħmura, raxx morbilliforme
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<u>Komuni</u> Artralġja, majalġja, uġiġħ fit-truf [#] <u>Mhux komuni</u> Artrite, uġiġħ muskuloskeletal, djgħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, bursite, nefħa fil-ġogi [#] , uġiġħ fid-dahar [#] , ebusija muskuloskeletal [#] , ebusija tal-ġogi <u>Rari</u> Rabdomajelosi*, sindrome rotator cuff [#] , polimajalġja reumatika [#]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	<u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza renali, nefrolitajasi, ematurja, pollakurja, protejnurja, urġenza biex tgħaddi l-awrina, infezzjoni fl-apparat tal-awrina [#] <u>Rari</u> Nefrite fit-tubuli tal-interstizzju*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<u>Mhux komuni</u> Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<u>Komuni</u> Edima, għeja <u>Mhux komuni</u> Uġiġħ fis-sider, skumdità fis-sider, uġiġħ [#] , telqa tal-ġisem [#] <u>Rari</u> Għatx, thossok shun [#]
Investigazzjonijiet	<u>Mhux komuni</u> Żieda ta' amylase fid-demmm, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-għadd tal-WBC, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, żieda tal-kreatinina fid-demmm, tnaqqis fl-emoglobina, żieda tal-urea fid-demmm, żieda tat-triglicerajds fid-demmm, żieda tal-kolesterol fid-demmm, tnaqqis tal-hematokrit, żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demmm, jiżdied il-potassium fid-demmm, żieda fl-INR [#] <u>Rari</u> Żieda tal-glucose fid-demmm, jittawwal il-ħin tat-tromboplastin parzjali attiv, jonqos il-għadd ta' ċelluli ħomor fid-demmm, żieda tal-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm*
Korriment, avvelenament, u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	<u>Mhux komuni</u> Tbengil [#]

* 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, sehħew fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika huma karatterizzati minn raxxijiet tal-ġilda li jgħallaw, assoċjati ma' b'żieqa jew feriti fil-muġu u irritazzjoni fl-għajnejn. 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-wieċ, deni, anormalitajiet tad-demem bħal tromboċitopenija u eosinofilja, u l-involvement ta' wieħed jew aktar organi (fwied u kliewi inkluża nefrite fit-tubuli tal-interstizzju) (ara sezzjoni 4.4).

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

Sindrome tal-Lisi tat-Tumur

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Effetti kardijaċi:

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

Effetti vaskulari:

Mhux komuni: Emorraġija

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Uric acid huwa l-prodott finali tal-metaboliżmu ta' purine fil-bnedmin u huwa generat fil-kaskata ta' hypoxanthine → xanthine → uric acid. Iż-żewġ passi fit-trasformazzjonijiet ta' hawn fuq huma katalizzati minn xanthine oxidase (XO). Febuxostat huwa derivattiv ta' 2-arylthiazole li jilhaq l-effett terapewtiku tiegħu li jnaqqas il-uric acid fis-serum billi jinibixxi b'mod selettiv lil XO. Febuxostat huwa inibitur qawwi, mhux purine u selettiv ta' XO (NP-SIXO) b'valur K_i ta' inibizzjoni *in vitro* inqas minn nanomolar 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'tliet studji piviali ta' Fażi 3 (iż-żewġ studji piviali APEX u FACT, u l-istudju ieħor addizzjonali CONFIRMS deskritti hawn taht) li twettqgħu f'4101 pazjent b'iperuriċimja u gotta. F'kull studju piviali ta' Fażi 3, febuxostat wera ħila superjuri biex ibaxxi u jżomm il-livelli ta' uric acid fis-serum meta mqabbel ma' allopurinol. Il-fini ewlieni tal-effikaċja fl-istudji APEX u FACT kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom l-aħħar 3 livelli ta' kull xahar ta' uric acid fis-serum < 6.0 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$). L-istudju addizzjonali ta' Fażi 3 CONFIRMS, li r-riżultati tiegħu saru disponibbli wara li l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' febuxostat inharget għall-ewwel darba, il-fini ewlieni tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom livell ta' urate fis-serum < 6.0 mg/dL fl-ewwel żjara. F'dawn l-istudji ma kienux inklużi pazjenti bi trapjant tal-organi (ara sezzjoni 4.2).

Studju APEX: L-Istudju tal-Effikaċja Kkontrollat b'Allopurinol u bil-Placebo 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: placebo ($n=134$), febuxostat 80 mg QD ($n=267$), febuxostat 120 mg QD ($n=269$), febuxostat 240 mg QD ($n=134$) jew allopurinol (300 mg QD [$n=258$] għall-pazjenti b'linja bażi ta' kreatinina fis-serum ≤ 1.5 mg/dL jew 100 mg QD [$n=10$] għall-pazjenti b'linja bażi ta' kreatinina fis-serum > 1.5 mg/dL u ≤ 2.0 mg/dL). Mitejn u erbghin mg ta' febuxostat (darbtejn l-ogħla doża rrakkomandata) intużat bħala doża ta' valutazzjoni tas-sigurtà.

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

Studju FACT: L-Istudju ta' Febuxostat Ikontrollat 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 ($357 \mu\text{mol/L}$).

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

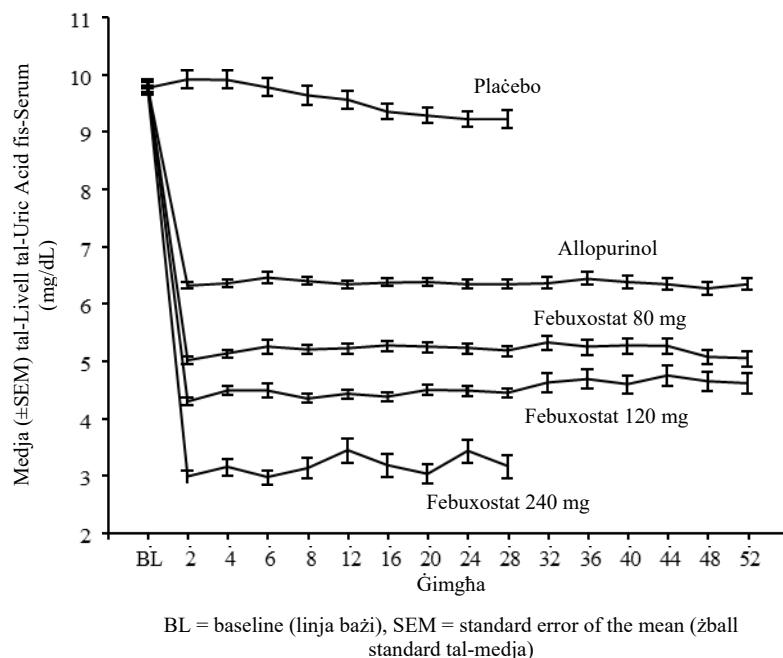
Tabella 2

Proporzjon ta' Pazjenti b'Livelli ta' Uric Acid fis-Serum < 6.0 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) L-Aħħar Tliet Żjajar ta' Kull Xahar

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

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

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



Nota: 509 pazjent irċievew 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-oġġla doża rrakkomandata.

Studju CONFIRMS: L-istudju CONFIRMS kien studju ta' Fażi 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 iperuriċemija. Elfejn mitejn u disgħa u sittin (2269) pazjent kienu mgħažulin 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 tneħħija tal-kreatinina ta' 30-89 mL/min). Profilassi kontra l-aggravar tal-gotta kien obligatorju fuq il-perijodu ta' 26-ġimgħa.

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

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

L-Istudju APEX ivvaluta l-effikaċja f'40 pazjent b'indeboliment renali (i.e., linja bażi tal-kreċċinina 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-kliwi tagħhom (58 % fil-grupp b'funzjoni tal-kliwi normali u 55% fil-grupp b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-kliwi).

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

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

Madwar 40% tal-pazjenti (APEX u FACT kombinati) kellhom linja bażi ta' sUA ta' ≥ 10 mg/dL. F'dan is-sottogrupp febuxostat laħaq l-mira primarja tal-effikaċja (sUA < 6.0 mg/dL fl-aħħar 3 zjajar) 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 zjara) għall-pazjenti b'livell ta' urate fis-serum mal-linja bażi ta' ≥ 10 mg/dL ikkurati b'febuxostat 40 mg QD kien 27% (66/249), b'febuxostat 80 mg QD 49% (125/254) u b'allopurinol 300 mg/200 mg QD 31% (72/230), rispettivament.

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

L-istudju APEX: Waqt il-perijodu ta' 8-ġimghat ta' profilassi, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'120 mg febuxostat (36%) kienu jeħtieġu kura għall-aggravar tal-gotta meta mqabbla ma' febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) u 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-aggravar 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 laħaq 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 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 jinhtiegu kura għall-aggravar (i.e. aktar minn 96 % tal-pazjenti ma kellhomx bżonn kura għal rikduta) f'Xahar 16-24 u ma' Xahar 30-36.

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

L-istudju FOCUS (TMX-01-005) kien studju ta' 5 snin ta' Fażi 2, open-label, multicentriku, ta' estenzjoni dwar is-sigurtà għall-pazjenti li kienu temmew l-istudju TMX-00-004 ta' 4 gimgħat b'febuxostat b'dużaġġ double blind. 116 pazjent kienu ngagġati u rċievew febuxostat 80 mg QD bil-bidu. 62% tal-pazjenti ma kellhomx bżonn tibdil fid-doża biex iżommu sUA <6 mg/dL u 38% tal-pazjenti kellhom bżonn tibdil fid-doża biex jiksibu doża stabbli finali.

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

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

Studji fit-tul wara t-tqegħid fis-sug

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 (cardiovascular - kardjovaskulari) b'febuxostat versus allopurinol f'pazjenti bil-gotta u storja ta' mard CV serju inklużi MI (myocardial infarction - infart mijokardijaku), rikoverar l-isptar għal angina mhux stabbli, proċedura ta' vaskularizzazzjoni mill-ġdid ta' arterja fil-qalb jew fil-moħħ, puplesija, rikoverar l-isptar għal attakk iskemiku temporanju, mard vaskulari periferali, jew dijabete mellitus b'xhieda ta' mard mikrovaskulari jew makrovaskulari. Biex tinkiseb sUA (Serum Uric Acid) inqas minn 6 mg/dL, id-doża ta' febuxostat żdiedet bil-mod il-mod minn 40 mg sa 80 mg (irrispettivament mill-funzjoni tal-kliwi) u d-doża ta' allopurinol żdiedet b'żidiet ta' 100 mg minn 300 sa 600 mg f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi u indeboliment hafif tal-kliwi u minn 200 sa 400 mg f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi.

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

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

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

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

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

Fl-analizi tal-komponenti individwali ta' MACE, ir-rata ta' mwiet CV kienet oghla b' febuxostat milli b' allopurinol (4.3% vs. 3.2% tal-pazjenti; HR 1.34; 95% CI 1.03-1.73). Ir-rati tal-avvenimenti oħra ta' MACE kienu jixxiebbu fil-gruppi ta' febuxostat u ta' allopurinol, i.e. MI mhux fatali (3.6% vs. 3.8% tal-pazjenti; HR 0.93; 95% CI 0.72-1.21), puplesija mhux fatali (2.3% vs. 2.3% tal-pazjenti; HR 1.01; 95% CI 0.73-1.41) u rivaskularizzazzjoni urġenti minhabba angina mhux stabbli (1.6% vs. 1.8% tal-pazjenti; HR 0.86; 95% CI 0.59-1.26). Ir-rata ta' mortalità minn kull kawża kienet ukoll oghla b' febuxostat milli b' allopurinol (7.8% vs. 6.4% tal-pazjenti; HR 1.22; 95% CI 1.01-1.47), li kienet 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 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'iperuriċimja kronika (f'kundizzjonijiet fejn id-depożizzjoni tal-urate kien diġà seħħ) u fatturi ta' riskju CV (jiġifieri pazjenti ta' 60 sena jew akbar u b'tal-inqas fattur wieħed ieħor ta' riskju CV). Pazjenti eliġibbli rċewwew trattament b' allopurinol qabel ir-randomizzazzjoni, u kienu meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta kien hemm bżonn, skont ġudizzju kliniku, rakkomandazzjonijiet EULAR u l-pożoloġija approvata. Fl-aħħar tal-fażi lead-in ta' allopurinol, pazjenti b'livell sUA ta' < 0.36 mmol/L (< 6 mg/dL) jew li rċewwew doża massima tollerata jew id-doża massima liċenzjata ta' allopurinol kienu randomizzati f'ratio ta' 1:1 biex jirċievu trattament b' febuxostat jew allopurinol. L-iskop finali primarju tal-istudju FAST kien il-hin għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe avveniment inkluż fl-iskop finali kompost Kollaborattiv ta' Trialists ta' Kontra l-Plejlits (APTC, Antiplatelet Trialists' Collaborative), li inkuda: i) 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-analizi 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. Iż-żmien medjan fuq it-trattament kien iqsar fil-grupp tal-febuxostat meta mqabbel mal-grupp tal-allopurinol (1227 jum vs. 1393 jum).

Fl-analizi 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-analizi 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 murija fl-istudju FLORENCE (FLO-01). Febuxostat C wera tnaqqis superjuri u attività aktar mgħaġġla biex jitnaqqas l-urate minn allopurinol waqt li ppreserva l-funzjoni tal-kliwi.

FLORENCE kienet prova każwali (1:1) ewlenija, double-blind, ta' fażi III li qabblet febuxostat 120 mg darba kuljum ma' allopurinol 200 sa 600 mg kuljum f'termini ta' kontroll tal-livell ta' uric acid fis-serum u preservazzjoni tal-funzjoni renali f'pazjenti li kienu fuq kimoterapija għal malinni 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 ematologiċi li jkunu qed jiehdu kimoterapija u f'riskju intermedjarju / għoli għal Sindrome tal-Lisi tat-Tumur kienu inklużi. L-AUC sUA₁₋₈ medju (mgxh/dl) kien b'mod sinifikanti inqas b'febuxostat (514.0 ± 225.71 vs 708.0 ± 234.42 ; l-inqas kwadru jfisser differenza: -196.794 [95% intervall ta' kunfidenza: -238.600; -154.988]; $p < .0001$). Barra minn hekk, il-livell medju ta' uric acid fis-serum kien b'mod sinifikanti inqas b'febuxostat fl-ewwel 24 siegħa ta' trattament u f'kull punt ta' hin t'insegwitu. Ma kienx hemm ebda differenza sinifikanti fil-bidla medja (%) ta' kreatinina fis-serum bejn febuxostat u allopurinol (-0.83 ± 26.98 vs -4.92 ± 16.70 rispettivament; l-inqas kwadru jfisser differenza ta': 4.0970 [95% intervall ta' kunfidenza: -0.6467 ; 8.8406]; $p=0.0903$). Fir-rigward ta' punti aħħarin sekondarji, ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti f'termini ta' inċidenza ta' TLS tal-laboratorju (8.1% u 9.2% fil-grupp ta' Febuxostat u Allopurinol, rispettivament; riskju relattiv: 0.875 [95% intervall ta' kunfidenza : 0.4408; 1.7369]; $p=0.8488$ 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-aħħar u għalhekk jista' jkun għażla preferibbli fuq Allopurinol f'pazjenti b'malinni ematologiċi f'riskju għoli ta' TLS f'każ li Rasburicase huwa kontraindikata jew mhux disponibbli; madanakollu, l-ebda tagħrif li jqabbal febuxostat ma' Rasburicase mhuwa attwalment disponibbli. L-effikacia u s-sigurtà ta' febuxostat ma gietx stabbilita f'pazjenti b'TLS akut u sever. f'pazjenti li ma marrux tajjeb f'terapija ta' tbaxxija ta' l-urat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat stabbli (V_{ss}/F) ta' febuxostat ivarja minn 29 sa 75 l wara doži orali ta' 10-300 mg. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma ta' febuxostat huwa madwar 99.2%,

(primarjament ma' albumin), u huwa kostanti fuq il-firxa ta' konċentrazzjoni miksuba b'dożi ta' 80 u 120 mg. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma tal-metaboliti attivi jvarja minn madwar 82% sa 91%.

Bijotrasformazzjoni

Febuxostat huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' konjugazzjoni permezz tas-sistema tal-enzima uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) u ta' ossidazzjoni permezz tas-sistema taċ-ċitokromju P450 (CYP). Ġew identifikati erba' metaboliti hydroxyl farmakoloġikament attivi, li minnhom tlieta seħħew fil-plażma tal-bnedmin. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied uman urew li 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 bħala febuxostat mhux mibdul (3%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (30%), il-metaboliti ossidattivi magħrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (13%), u metaboliti mhux magħrufa oħra (3%). Barra mit-tneħħija fl-awrina, madwar 45% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar bħala febuxostat mhux mibdul (12%), l-acyl glucuronide tas-sustanza attiva (1%), il-metaboliti ossidattivi magħrufa tiegħu u l-konjugati tagħhom (25%), u metaboliti mhux magħrufa oħra (7%).

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Età

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

Sess

Wara dożi 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 jingħata flimkien ma' febuxostat, id-doża ta' mercaptopurine/azathioprine għandha titnaqqas għal 20%

jew anqas tad-doża li kienet ġiet ordnata qabel sabiex jiġu evitati effetti ematoloġiċi possibbli (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Karċinoġeniċità, mutaġenesi, indeboliment fil-fertilità

F'firien maskili, żieda statistikament sinifikanti fit-tumuri tal-bużżieqa 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 żieda sinifikanti fl-ebda tip ta' tumor ieħor 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 ġenotossiċi rilevanti bioloġikament għal febuxostat.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja tal-pillola

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Ġunju 2017

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
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 ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Kull pillola fiha 80 mg febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita (pilloli)

[Folji]

14-il pillola miksija b'rita (pilloli)
28 pillola miksija b'rita (pilloli)
42 pillola miksija b'rita (pilloli)
84 pillola miksija b'rita (pilloli)
28 × 1 pillola miksija b'rita (pilloli)
28 pillola miksija b'rita (kalendarju) (pilloli)
84 pillola miksija b'rita (kalendarju) (pilloli)

[Fliexken]

28 pillola miksija b'rita (pilloli)
84 pillola miksija b'rita (pilloli)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

[Għall-fliexken biss]

Tiblox id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

[*Għall-fliexken biss*]

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

Data tal-ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Viatris 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –<i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1194/022

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Viartis 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

42 pillola miksija b'rita (pilloli)

Komponenti ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1194/022

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Viatriis 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli Febuxostat Viatris 80 mg
pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Kull pillola fiha 80 mg febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita (pilloli)
28 pillola miksija b'rita (pilloli)
84 pillola miksija b'rita (pilloli)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1194/007

EU/1/17/1194/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Għal folji bil-kalendarju biss]:

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

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

FOLJA TA' DOŻA UNITARJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA

KARTUNA TA 'BARRA (FOLJI U FLIEXKEN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Kull pillola fiha 120 mg ta 'febuxostat.

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita (pilloli)

[Folji]

14-il pillola miksija b'rita (pilloli)

28 pillola miksija b'rita (pilloli)

42 pillola miksija b'rita (pilloli)

84 pillola miksija b'rita (pilloli)

28 × 1 pillola miksija b'rita (pilloli)

28 pillola miksija b'rita (kalendarju) (pilloli)

84 pillola miksija b'rita (kalendarju) (pilloli)

[Fliexken]

28 pillola miksija b'rita (pilloli)

84 pillola miksija b'rita (pilloli)

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

[Għall-fliexken biss]

Tiblox id-dessikant.

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

[Għall-fliexken biss]

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

Data tal-ftuħ: _____

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Viatris 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 120 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1194/028

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Viartis 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 120 mg pilloli miksija b'rita

febuxostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 120 mg ta' febuxostat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

42 pillola miksija b'rita (pilloli)

Komponenti ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1194/028

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Febuxostat Viatri 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Kull Pillola fiha 120 mg ta 'febuxostat.

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose.

Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita (pilloli)

28 pillola miksija b'rita (pilloli)

84 pillola miksija b'rita (pilloli)

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Viatris Limited

3. DATA TA 'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Għal folji bil-kalendarju biss]:

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIPI
FOLJA TA' DOŻA UNITARJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Febuxostat Viatris 120 mg pilloli miksija b'rita
febuxostat

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Febuxostat Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita Febuxostat Viatris 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 b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Febuxostat Viatris u għalxiex jintuża

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

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

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

Febuxostat Viatris
huwa għall-adulti.

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

Tieħux Febuxostat Viatris

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda' tiehu Febuxostat Viatris:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Febuxostat Viatris

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

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

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

Tqala u treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Febuxostat Viatris fih lactose

Pilloli Febuxostat Viatris fihom lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Febuxostat Viatris fih sodium

Febuxostat Mylan fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Febuxostat Viatris

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

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

Gotta

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

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

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

Febuxostat Viatris huwa disponibbli bħala pillola ta' 120 mg.

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

Jekk tiehu Febuxostat Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Febuxostat Viatris

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

Jekk tieqaf tiehu Febuxostat Viatris

Twaqqafx Febuxostat Viatris minghajr il-parir tat-tabib tiegħek anki jekk thossok aħjar. Jekk tieqaf tiehu Febuxostat Viatris il-livelli ta' uric acid tiegħek jistgħu jibdwu jgħlew u s-sintomi tiegħek jistgħu jmorru għal aħjar minhabba l-formazzjoni ta' kristalli ġodda ta' urate ġewwa u madwar il-ġogi u l-kliwi tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- reazzjonijiet anafilattici, sensitività eċċessiva għall-medicina (ara wkoll sezzjoni 2 “Avviżi u prekawzjonijiet”)
- raxxijiet li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja li għandhom karatteristika li jiffurmaw ponot u titqaxxar il-ġilda u s-superfiċji interni tad-dahliet fil-ġisem, eż haq u ġenitali, ulċeri bl-uġiħ fil-haq u/jew partijiet ġenitali, flimkien ma' deni, griżem misluhin u għeja (Sindrome ta' Stevens Johnsons/Nekroli Epidermali Tossika), jew b'għenied limfatici minfuha, fwied minfuħ, epatite (sa insuffiċjenza tal-fwied), għadd aktar għoli taċ-ċelluli bojod tad-demm (reazzjoni tal-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici –DRESS) (ara sezzjoni 2)
- raxx tal-ġilda mal-ġisem kollu

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

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

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

- qtugħ ta' nifs
- ħakk
- uġiġħ fit-truf, uġiġħ/wegġħat fil-muskoli/ġogi
- għeja

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

- tnaqqis fl-aptit, bidla fil-livelli ta' zokkor fid-demm (diabete) li jista' jkollha bħala sintomu għatx eċċessiv, żieda fil-livelli ta' xaħam fid-demm, żieda fil-piż
- telf tax-xewqa għas-sess
- diffikultà biex torqod, nġhas
- sensazzjoni ta' tnefnim 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 mġhaġġel tal-qalb, thoss qalbek thabbat (palpitazzjoni)
- fwawar ta' shana jew fwawar (e.ż. ħmura tal-wiċċ jew tal-ġhonq), żieda fil-pressjoni tad-demm, fsada (emorraġija, li tidher biss f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kimoterapija għal disturbu tad-demm)
- sogħla, skumdità jew uġiġħ f'sidrek, infjammazzjoni tal-passaġġ ta' mniehrek u/jew griżmejk (infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs), bronkite, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel
- ħalq xott, uġiġħ addominali/skomdu jew gass, uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq, ħruq ta' stonku/indigestjoni, stitikezza, purgar aktar frekwenti, rimettar, skumdità fl-istonku
- raxx bil-ħakk, ħorriqija, infjammazzjoni, bidla fil-kulur tal-ġilda, tikek żgħar ħomor jew vjola fuq il-ġilda, tikek żgħar ċatti ħomor fuq il-ġilda, parti tal-ġilda tiħmar u tinkesa b'ponot żgħar imqabbżin, raxx, partijiet tal-ġilda ħomor u b'tikek, tegħreq iktar, tegħreq billejl, alopeċja, ħmura tal-ġilda (eritema), psorijasi, ekżema, tipi oħra ta' kondizzjonijiet tal-ġilda
- bugħawwieġ, dgħjufija tal-muskoli, borżite jew artrite (infjammazzjoni tal-ġogi ġeneralment b'uġiġħ, nefha u/jew ebusija), uġiġħ 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-ħila tal-kliewi li jaħdmu kif suppost, infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- uġiġħ 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 wġiġħ fiż-żaqq, dardir u rimettar
- bżonn urġenti biex tgħaddi l-awrina
- uġiġħ
- telqa tal-ġisem
- żieda fl-INR
- tbengil
- nefha fix-xoffa

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

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

- nefha severa tas-saffi fondi tal-ġilda, l-aktar mad-dawra tal-ġhajnejn, ġenitali, idejn, saqajn jew ilsien, u jista' jkun hemm diffikultà biex tiehu n-nifs f'daqqa waħda.
- deni għoli f'kombinazzjoni ma raxx tal-ġilda bħal hosba, għenieqed limfatiċi minfuħa, fwied minfuħ, epatite (sa insuffiċjenza tal-fwied), għadd aktar għoli taċ-ċelluli bojod tad-demmm (lewkociti, bi jew mingħajr eosinofilja)
- diversi tipi ta' raxx(eż. b'tikek bojod, bil-ponot, bil-ponot bil-materja, bil-ġilda titqaxxar, raxx bħal tal-hosba), eritema mifruxa, nekrosi, u nfafet maqlugħa tal-epidermi u r-riti mukużi, li jirriżultaw fi tqaxxir u possibbilment f'sepsis (Sindrome ta' Steven-Johnson/nekrolisi epidermali tossika)
- nervi
- tħossok bil-ġhatx
- tnaqqis fil-piż, zieda fl-aptit, nuqqas fl-aptit bla kontroll (anoressija)
- għadd baxx taċ-ċelluli tad-demmm b'mod anormali (ċelluli bojod jew ħomor tad-demmm jew plejtlits)
- bidliet jew tnaqqis fl-ammont tal-awrina minhabba infjammazzjoni fil-kliwi (nefrite fl-interstizzju tat-tubuli)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- tisfar il-ġilda (suffejra)
- infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- ħsara lill-fwied
- zieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demmm (indikatur ta' ħsara fil-muskoli)
- mewt għal għarrieda ġejja mill-qalb
- jonqos il-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demmm (anemija)
- depressjoni
- disturb fl-irqad
- tnaqqis fis-sens tat-togħma
- sensazzjoni ta' ħruq
- vertigo
- falliment ċirkulatorju
- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja)
- uġiġħ fil-ħalq; infjammazzjoni tal-ħalq
- perforazzjoni gastrointestinali
- sindrome rotator cuff
- polimajalġja reumatika
- tħoss is-shana
- telf ta' vista f'daqqa minhabba mblukkar ta' arterja fl-ġhajn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

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

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna 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-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Febuxostat Viatris:

Is-sustanza attiva hija febuxostat.

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

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

Qalba tal-pillola: lactose (ara sezzjoni 2, "Kontenut tal-Lactose u tas-Sodium"), microcrystalline cellulose, magnesium stearate, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, colloidal hydrated silica u colloidal anhydrous silica.

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

Kif jidher Febuxostat Viatris u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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