

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фебуксостат Universal Farma 80 mg филмирани таблетки
Febuxostat Universal Farma 80 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190089
Разрешение №	BG (MA) LP- 47721
Одобрение №	24-09-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg фебуксостат (febuxostat) (като хемихидрат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 76,50 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълти продълговати филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и размери приблизително 17,5 mm x 7,9 mm.

Делителната черта е само за улесняване на разчупването за по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хронична хиперурикемия при състояния, при които вече е настъпило отлагане на урати (включително анамнеза или наличие на тофи и/или подагрозен артрит).

Фебуксостат Universal Farma е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната перорална доза Фебуксостат Universal Farma е 80 mg един път дневно, независимо от храната. Ако след 2-4 седмици пикочната киселина в серума е $> 6 \text{ mg/dl}$ ($357 \mu\text{mol/l}$), може да се обмисли използване на Фебуксостат Universal Farma 120 mg един път дневно.

Фебуксостат Universal Farma действа достатъчно бързо, което позволява повторно изследване на пикочната киселина в серума след 2 седмици. Терапевтичната цел е да се понижи и поддържа пикочната киселина в серума под 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

Препоръчва се най-малко 6 месеца профилактика срещу подагрозен пристъп (вж. точка 4.4).



Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата за по-възрастни хора (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min, вж. точка 5.2) не са напълно оценени.

Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Ефикасността и безопасността на фебуксостат не са проучвани при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child Pugh).

Препоръчителната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане е 80 mg. Има ограничена информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Фебуксостат Universal Farma при деца под 18-годишна възраст не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Фебуксостат Universal Farma трябва да се приема през устата и може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

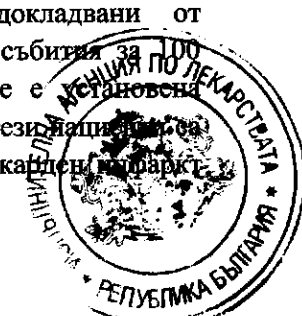
Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. също точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания

Не се препоръчва лечение с фебуксостат при пациенти с исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност.

Числено по-голяма честота на докладвани от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития (крайни точки, определени от Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTС), включващи сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт) е установена в общата група на фебуксостат в сравнение с групата на алопуринол в проучванията AРЕХ и FАСТ (1,3 спрямо 0,3 събития за 100 пациентогодини), но не в проучването CONFIRMS (вж. точка 5.1 за подробна информация за проучванията). Честотата на докладваните от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития при комбинирана оценка на проучванията от фаза 3 (проучванията AРЕХ, FАСТ и CONFIRMS) е 0,7 спрямо 0,6 събития за 100 пациентогодини. В дългосрочните продължения на проучванията честотата на АРТС събития, докладвани от изследователите за фебуксостат и алопуринол, е съответно 1,2 и 0,6 събития за 100 пациентогодини. Не са открити статистически значими разлики и не е установена причинно-следствена връзка с фебуксостат. Като рискови фактори сред тези пациенти са установени анамnestични данни за атеросклеротична болест и/или миокарден инфаркт или застойна сърдечна недостатъчност.



Алергия/свръхчувствителност към лекарствения продукт

След пускането на пазара рядко са получавани съобщения за сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително животозастрашаващи синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и остра анафилактична реакция/шок. В повечето случаи тези реакции са се проявили през първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти, са съобщили за нарушена бъбречна функция и/или предшестваща свръхчувствителност към алопуринол.

Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), в някои случаи са били свързани с висока температура, хематологично, бъбречно или чернодробно засягане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за симптоми на алергични реакции/реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Лечението с фебуксостат трябва веднага да бъде спряно, ако възникнат сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, тъй като ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза. Ако пациент е развил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, лечение с фебуксостат не трябва никога да се започва отново при този пациент.

Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)

Лечението с фебуксостат не трябва да се започва преди острата подагрозна криза да е напълно отзвучала. При започване на лечението може да се получат подагрозни пристъпи поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, водеща до мобилизиране на урати от тъканните отлагания (вж. точка 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъп с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или колхицин (вж. точка 4.2).

Ако настъпи подагрозен пристъп по време на лечението с фебуксостат, то не трябва да се прекъсва. Подагрозният пристъп трябва да се овладее едновременно, по начин подходящ за конкретния пациент. Продължителното лечение с фебуксостат намалява честотата и силата на подагрозните пристъпи.

Отлагане на ксантин

При пациенти със силно повишено образуване на урати (напр. злокачествено заболяване и неговото лечение, синдром на Lesch-Nyhan) абсолютната концентрация на ксантин в урината може в редки случаи да се повиши толкова, че да доведе до отлагане в пикочните пътища. Поради липса на опит с фебуксостат употребата му при тези популации не се препоръчва.

Меркаптопурин/азатиоприн

Не се препоръчва употребата на фебуксостат при пациенти, лекувани едновременно с меркаптопурин/азатиоприн. Когато комбинацията не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Препоръчва се намаляване на дозировката на меркаптопурин или азатиоприн, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точка 4.5).



Реципиенти на органни присадки

Поради липсата на опит при реципиенти на органни присадки, не се препоръчва употребата на фебуксостат при такива пациенти (вж. точка 5.1).

Теофилин

При едновременно прилагане на фебуксостат 80 mg и еднократна доза теофилин 400 mg при здрави хора е установена липса на фармакокинетични взаимодействия (вж. точка 4.5). Фебуксостат 80 mg може да се използва при пациенти, лекувани едновременно с теофилин, без риск от увеличение на плазмените нива на теофилин. Липсват данни за фебуксостат 120 mg.

Чернодробни нарушения

При комбинираната оценка на клиничните проучвания от фаза 3 са установени леки отклонения от нормата при изследвания на функцията на черния дроб при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0 %). Препоръчва се изследване на чернодробната функция преди започване на терапия с фебуксостат и периодически след това въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

Болести на щитовидната жлеза

Повишени стойности на TSH ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5 %) в дългосрочните открити продължения на проучвания. Налага се повишено внимание, когато фебуксостат се използва при пациенти с нарушена функция на щитовидната жлеза (вж. точка 5.1).

Лактоза

Таблетките фебуксостат съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Меркаптопурин/азатиоприн

Поради механизма на действие на фебуксостат чрез инхибиране на ксантиноксидазата (КО), не се препоръчва едновременна употреба. Инхибирането на КО от фебуксостат може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на тези лекарства, което води до токсичност (вж. точка 4.4). Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на фебуксостат с лекарства, които се метаболизират от КО.

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на фебуксостат с цитотоксична химиотерапия. Няма данни относно безопасността на фебуксостат по време на цитотоксична терапия.

Розиглитазон/субстрати на CYP2C8

Установено е, че *in vitro* фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2C8. При проучване при здрави хора, едновременното приложение на 120 mg фебуксостат еднократно, дневно



еднократна перорална доза розиглитазон 4 mg няма ефект върху фармакокинетиката на розиглитазон и неговия метаболит N-десметилросиглитазон, което показва, че фебуксостат не е инхибитор на ензима CYP2C8 *in vivo*. Ето защо не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с розиглитазон или други субстрати на CYP2C8 да налага адаптиране на дозата на тези съединения.

Теофилин

Проведено е проучване за взаимодействие с фебуксостат при здрави хора, за да се оцени дали инхибирането на КО може да причини повишение на концентрацията на теофилин в кръвообращението, каквото е съобщавано за други инхибитори на КО. Резултатите от проучването показват, че едновременното прилагане на фебуксостат 80 mg веднъж дневно с еднократна доза теофилин 400 mg не оказва ефект върху фармакокинетиката или безопасността на теофилин. Ето защо не се препоръчва специално внимание, ако фебуксостат 80 mg и теофилин се прилагат едновременно. Липсват данни за фебуксостат 120 mg.

Напроксен и други инхибитори на глюкуронидирането

Метаболизмът на фебуксостат се осъществява посредством уридинглюкуронозил-трансферазни (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронидирането, като напр. НСПВС и пробенецид, теоретично биха могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора едновременната употреба на фебуксостат и два пъти дневно напроксен 250 mg е свързана с повишена експозиция на фебуксостат (C_{max} 28 %, AUC 41 % и $t_{1/2}$ 26 %). При клинични проучвания употребата на напроксен или други НСПВС/инхибитори на Cox-2 не е свързана с клинично значимо увеличаване на нежеланите реакции.

Фебуксостат може да се прилага едновременно с напроксен без да е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат или напроксен.

Индуктори на глюкуронидирането

Мощни индуктори на ензимите UGT биха могли да доведат до повишен метаболизъм и намалена ефикасност на фебуксостат. Поради това се препоръчва проследяване на пикочната киселина в серума 1-2 седмици след началото на лечение с мощен индуктор на глюкуронидирането. Обратно, прекратяване на лечението с индуктор би могло да доведе до повишени плазмени нива на фебуксостат.

Колхицин, индометацин, хидрохлоротиазид, варфарин

Фебуксостат може да се прилага едновременно с колхицин или индометацин, без да е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат или на едновременно прилаганото активно вещество.

Не е необходимо адаптиране на дозата на фебуксостат, когато се прилага с хидрохлоротиазид.

Не е необходимо адаптиране на дозата на варфарин, когато се прилага с фебуксостат. Прилагането на фебуксостат (80 mg или 120 mg веднъж дневно) с варфарин не оказва ефект върху фармакокинетиката на варфарин при здрави доброволци. INR и активността на фактор VII също не се повлияват от едновременното приложение на фебуксостат.



Дезипрамин/субстрати на CYP2D6

Установено е, че *in vitro* фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6. При проучване при здрави хора 120 mg фебуксостат веднъж дневно е довело до средно увеличение с 22 % на AUC на дезипрамин, който е субстрат на CYP2D6. Това показва потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху ензима CYP2D6 *in vivo*. Поради това не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с други субстрати на CYP2D6 да изисква адаптиране на дозата на тези съединения.

Антиациди

Установено е, че едновременното приемане на антиацид, съдържащ магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид, забавя абсорбцията на фебуксостат (приблизително с 1 час) и причинява намаление на C_{max} с 32 %, но не е наблюдавана значима промяна на AUC. Поради това фебуксостат може да се присма независимо от употребата на антиацид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от много ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не показват нежелани ефекти на фебуксостат върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фебуксостат се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на това активно вещество в млякото и нарушено развитие на сучещите малки. Не може да се изключи риск за кърмачето. Фебуксостат не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Репродуктивни проучвания при животни с до 48 mg/kg/ден не показват дозозависими нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на Фебуксостат Universal Farma върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употребата на фебуксостат са съобщавани сомнолентност, световъртеж, парестезия и замъглено зрение. Преди да шофират, работят с машини или участват в опасни дейности, пациентите трябва да се погрижат да се уверят, че Фебуксостат Universal Farma няма да повлияе неблагоприятно способността им за изпълнение на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4-072) и при лекувани с поне една доза от 10 mg до 300 mg) и след пускането на пазара са: главоболие, обрив и оток. Тези нежелани реакции в повечето случаи са били леки до умерени по тежест. След



пускането на пазара рядко са възниквали сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които свързани със системни симптоми.

Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Честите ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) нежелани реакции, възникнали при пациенти на лечение с фебуксостат са изброени по-долу.

Във всяка група на честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции от комбинирания анализ на проучвания фаза 3, дългосрочни продължения на проучвания и опита след пускането на пазара

Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта
Нарушения на очите	<u>Редки</u> Замъглено зрение
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести***</u> Подагрозен пристъп <u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теглото <u>Редки</u> Понижаване на теглото, повишен апетит, анорексия
Психични нарушения	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние <u>Редки</u> Нервност
Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Главоболие <u>Нечести</u> Замаяност, парестезия, хемипареза, сомнолентност, променен вкус, хипоестезия, хипосмия
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Редки</u> Шум в ушите
Сърдечни нарушения	<u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, сърцебиене, отклонения в ЕКГ
Съдови нарушения	<u>Нечести</u> Хипертония, хиперемия, горещи вълни
Респираторни нарушения	<u>Нечести</u> Задух, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, кашлица



Стомашно-чревни нарушения	<u>Чести</u> Диария**, гадене <u>Нечести:</u> Болки в корема, раздуване на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, запек, чести изхождания, метеоризъм, гастроинтестинален дискомфорт
	<u>Редки</u> Панкреатит, улцерация в устата
Хепато-билиарни нарушения	<u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция** <u>Нечести</u> Холелитиаза <u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*, чернодробно увреждане*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу) <u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, пруритус, промяна на цвета на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив <u>Редки</u> Токсична епидермална некролиза*, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*, генерализиран обрив (сериозен)*, еритем, ексфолиативен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, сърбящ обрив*, еритематозен обрив, морбилиформен обрив, алопеция, хиперхидроза
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	<u>Нечести</u> Артралгия, артрит, миалгия, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит <u>Редки</u> Рабдомиолиза*, скованост на ставите, скованост в мускулноскелетната система
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Нечести</u> Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия <u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит*, неотложни позиви за уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>Нечести</u> Ерекtilна дисфункция



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Чести</u> Едем <u>Нечести</u> Умора, болка в гърдите, дискомфорт в гърдния кош <u>Редки</u> Жажда
Изследвания	<u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой левкоцити, понижен брой лимфоцити, повишен креатин в кръвта, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта, понижен хематокрит, повишена лактатдехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта <u>Редки</u> Повишена глюкоза в кръвта, удължено активирано парциално тромбопластиново време, намален брой еритроцити, повишена алкална фосфатаза в кръвта; повишена креатинфосфокиназа в кръвта*

* Нежелани лекарствени реакции след пускането на пазара

** Лекарствено-обусловената неинфекциозна диария и отклонения от нормата при изследване на функцията на черния дроб в обединените проучвания фаза 3 са по-чести при пациенти, лекувани едновременно с колхицин.

*** Вижте точка 5.1 за честотата на подагрозни пристъпи в отделните рандомизирани контролирани проучвания фаза 3.

Описание на избрани нежелани реакции

След пускането на пазара са възниквали редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и анафилактична реакция/шок. Синдромът на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза се характеризират с прогресиращи кожни обриви, свързани с появата на мехури или лезии по лигавицата и възпаление на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтративни макуло-папулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и кожни лезии, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и еозинофилия и засягане на един или множество органи (черния дроб и бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани скоро след началото на лечението и през първите месеци. След това с времето честотата на подагрозни пристъпи намалява. Препоръчва се профилактика на подагрозни пристъпи (вж. точка 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При пациентите с предозиране трябва да се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, инхибиращи образуването на пикочна киселина, АТС код: M04AA03

Механизъм на действие:

Пикочната киселина е крайният продукт от метаболизма на пурините при хората и се образува по пътя хипоксантин → ксантин → пикочна киселина. Двете стъпки на горните превръщания се катализират от ксантиноксидаза (КО). Фебуксостат е 2-арилгтазолово производно, което осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочната киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен непуринов селективен инхибитор на КО със стойност на K_i за инхибиране *in vitro*, по-ниска от един наномол. Установено е, че фебуксостат мощно инхибира както окислената, така и редуцираната форма на КО. При терапевтични концентрации фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма на пурини или пиримидини, а именно гуанин-дезаминаза, хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозил-трансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пуриннуклеозидфосфорилаза.

Клинична ефикасност и безопасност:

Подагра

Ефикасността на фебуксостат е доказана в три основни проучвания фаза 3 (двете основни проучвания APEX и FACT и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу), проведени при 4101 пациенти с хиперурикемия и подагра. При всяко основно проучване фаза 3 фебуксостат е показал по-добра ефикасност за понижаване и поддържане на серумните нива на пикочната киселина в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEX и FACT е делът пациенти, при които през последните 3 месеца ежесечно измерваните серумни нива на пикочната киселина са $<6,0 \text{ mg/dl}$ ($357 \mu\text{mol/l}$). В допълнителното проучване фаза 3 CONFIRMS, резултатите от което са получени след издаването на първото разрешение за употреба на фебуксостат, първичната крайна точка за ефикасност е делът пациенти, при които серумните нива на пикочната киселина са $<6,0 \text{ mg/dl}$ при последното посещение. Пациенти с органични присадки не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.2).

Проучване APEX: APEX (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat - Алопуринол и плацебо контролирано проучване за ефикасност на



фебуксостат) е рандомизирано двойно сляпо многоцентрово 28-седмично проучване фаза 3. Хиляда седемдесет и двама (1072) пациенти са рандомизирани: плацебо (n=134), фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=267), фебуксостат 120 mg веднъж дневно (n=269), фебуксостат 240 mg веднъж дневно (n=134) или алопуринол (300 mg веднъж дневно [n=258] при пациентите с изходен серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl или 100 mg веднъж дневно [n=10] при пациентите с изходен серумен креатинин $> 1,5$ mg/dl и $\leq 2,0$ mg/dl). Като доза за оценка на безопасността е използвана 240 mg фебуксостат (2 пъти по-висока от най-високата препоръчвана доза).

Проучването APEx показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg веднъж дневно и фебуксостат 120 mg веднъж дневно в сравнение с рамото на лечение с конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg (n = 258)/100 mg (n = 10) що се отнася до понижаването на серумната концентрация на пикочна киселина под 6 mg/dl (357 μ mol/l) (вж. таблица 2 и фигура 1).

Проучване FACT: FACT (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial - Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат) е рандомизирано двойно сляпо многоцентрово 52-седмично проучване фаза 3. Седемстотин и шестдесет (760) пациенти са рандомизирани: фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=256), фебуксостат 120 mg веднъж дневно (n=251) или алопуринол 300 mg веднъж дневно (n=253).

Проучването FACT показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg и фебуксостат 120 mg веднъж дневно в сравнение с рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg по отношение на понижаването и поддържането на серумната концентрация на пикочна киселина под 6 mg/dl (357 μ mol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите за първичните крайни точки за ефикасност:

Таблица 2

Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина $< 6,0$ mg/dl (< 357 μ mol/l) при последните 3 месечни визити

Проучване	Фебуксостат 80 mg веднъж дневно	Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300 / 100 mg веднъж дневно ¹
APEx (28 седмици)	48 %* (n=262)	65 %*.* (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 седмици)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Комбинирани резултати	51 %* (n=517)	63 %*.* (n=519)	22 % (n=519)

¹ за анализите са обединени резултатите при пациенти, получаващи 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със серумен креатинин $> 1,5$ и $\leq 2,0$ mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509).

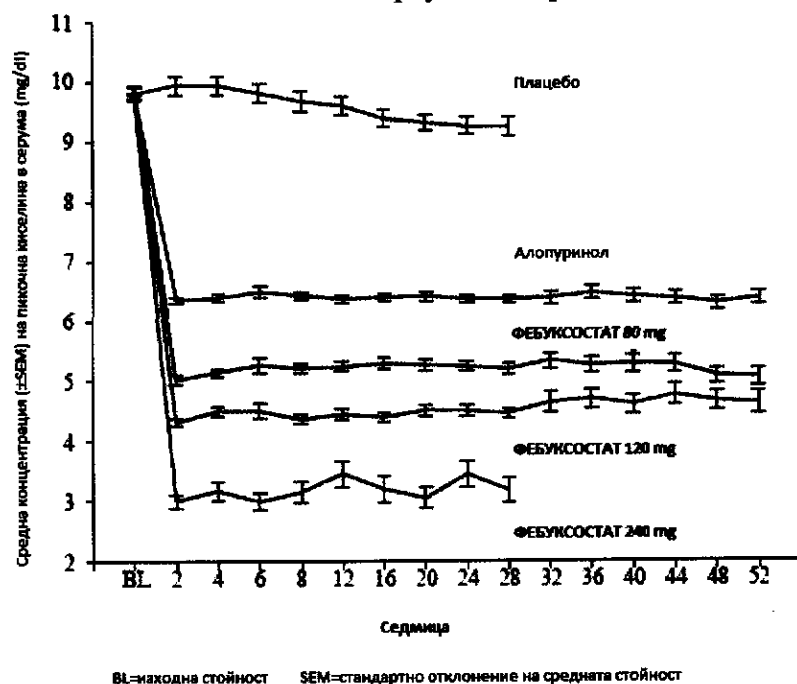
* p < 0,001 срещу алопуринол, # p < 0,001 срещу 80 mg

Способността на фебуксостат да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до $< 6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) е отбелязано при визитата на Седмица 2 и е поддържано по време на цялото



лечение. Средните серумни нива на пикочната киселина във времето при всяка група на лечение от двете основни проучвания фаза 3 са показани на фигура 1.

Фигура 1 Средни серумни нива на пикочна киселина от обединените данни от основните проучвания фаза 3



Забележка: 509 пациенти са получавали алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин $>1,5$ и $<2,0$ mg/dl са получавали алопуринол в доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268-те при проучването APEX). 240 mg фебуксостат е използван за оценка на безопасността на фебуксостат при доза, два пъти по-висока от най-високата препоръчвана доза.

Проучване CONFIRMS: проучването CONFIRMS е рандомизирано контролирано 26-седмично проучване фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на фебуксостат 40 mg и 80 mg в сравнение с алопуринол 300 mg или 200 mg при пациенти с подагра и хиперурикемия. Две хиляди двеста шестдесет и девет (2269) пациенти са рандомизирани на: фебуксостат 40 mg веднъж дневно ($n=757$), фебуксостат 80 mg веднъж дневно ($n=756$) или алопуринол 300/200 mg веднъж дневно ($n=756$). Най-малко 65 % от пациентите са били с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е била задължителна през целия 26-седмичен период.

Делът пациенти със серумни нива на пикочна киселина $< 6,0$ mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$) при последното посещение е съответно 45 % при 40 mg фебуксостат, 67 % при 80 mg фебуксостат и 42 % при алопуринол 300/200 mg.

Първична крайна точка в подгрупата пациенти с бъбречно увреждане

Проучването APEX оценява ефикасността при 40 пациенти с бъбречно увреждане (изходна стойност на серумен креатинин $> 1,5$ mg/dl и $\leq 2,0$ mg/dl). При пациентите с бъбречно увреждане, рандомизирани на алопуринол, дозата алопуринол е ограничена на 100 mg веднъж дневно. С фебуксостат първичната крайна точка за ефикасност е постигната при 44 % (80 mg веднъж дневно), 45 % (120 mg веднъж дневно) и 60 %



(240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 0 % в групите на алопуринол 100 mg веднъж дневно и плацебо.

Няма клинично значими разлики в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина при здрави хора, независимо от тяхната бъбречна функция (58 % в групата с нормална бъбречна функция и 55 % в групата с тежка бъбречна дисфункция).

Анализ на пациентите с подагра и бъбречно увреждане, проспективно определен в проучването CONFIRMS, показва, че фебуксостат е значимо по-ефикасен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6 mg/dl в сравнение с алопуринол 300 mg/200 mg при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65 % от проучваните пациенти).

Първична крайна точка в подгрупата пациенти със серумна концентрация на пикочна киселина ≥ 10 mg/dl

Приблизително 40 % от пациентите (обединени от APEX и FACT) са имали изходна стойност на пикочната киселина в серума ≥ 10 mg/dl. В тази подгрупа с фебуксостат първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина $< 6,0$ mg/dl при последните три посещения) се достига при 41 % (80 mg веднъж дневно), 48 % (120 mg веднъж дневно) и 66 % (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 9 % в групата на алопуринол 300 mg/100 mg веднъж дневно и 0% в групата на плацебо.

В проучването CONFIRMS делът на пациентите, при които се достига първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина $< 6,0$ mg/dl при последното посещение) за пациенти с изходни серумни нива на пикочната киселина ≥ 10 mg/dl, лекувани с фебуксостат 40 mg веднъж дневно, е 27 % (66/249), с фебуксостат 80 mg веднъж дневно е 49 % (125/254), а с алопуринол 300 mg/200 mg веднъж дневно е 31 % (72/230).

Клинични резултати: дял на пациентите, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп

Проучване APEX: през 8-седмичния период на профилактика лечение на подагрозен пристъп е било необходимо при по-голям дял лица в групата с фебуксостат 120 mg (36 %) в сравнение с фебуксостат 80 mg (28 %), алопуринол 300 mg (23 %) и плацебо (20 %). Пристъпите са се увеличили след периода на профилактика, след което постепенно намаляват с времето. От 8-мата седмица до 28-мата седмица подагрозни пристъпи са лекувани при между 46 % и 55 % от лицата. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 24 - 28) се наблюдават при 15 % (фебуксостат 80 mg, 120 mg), 14 % (алопуринол 300 mg) и 20 % (плацебо) от лицата.

Проучване FACT: през 8-седмичния период на профилактика лечение на подагрозен пристъп е било необходимо при по-голям дял лица в групата на фебуксостат 120 mg (36 %) в сравнение с групите на фебуксостат 80 mg (22 %) и алопуринол 300 mg (21 %). След 8-седмичния период на профилактика честотата на пристъпи се е увеличила и след това постепенно намалява с времето (от 8-мата до 52-рата седмица 64 % и 70 % от лицата са лекувани от остър подагрозен пристъп). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6 % – 8 % (фебуксостат 80 mg, 120 mg) и 11 % (алопуринол 300 mg) от лицата.



Делът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (в проучванията APEX и FACT) е числено по-малък в групите пациенти, които след изходното ниво са достигнали средно ниво на урати в серума $<6,0$ mg/dl, $<5,0$ mg/dl или $<4,0$ mg/dl, сравнени с групата, която след изходното ниво е достигнала средно ниво на урати в серума $\geq 6,0$ mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали Седмица 20 - Седмица 24 до Седмица 49 - 52).

По време на проучването CONFIRMS процентът пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи (от ден 1 до шестия месец), е 31 % и 25 % съответно за групите на фебуксостат 80 mg и алопуринол. Не се наблюдава разлика в дела пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи в групите на фебуксостат 80 mg и 40 mg.

Дългосрочни открити продължения на проучвания

Проучване EXCEL (C02-021): проучването EXCEL е тригодишно фаза 3 открито многоцентрово рандомизирано алопуринол-контролирано разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили основните проучвания фаза 3 (APEX или FACT). Включени са общо 1086 пациенти: фебуксостат 80 mg веднъж дневно ($n=649$), фебуксостат 120 mg веднъж дневно ($n=292$) или алопуринол 300/100 mg веднъж дневно ($n=145$). При около 69 % от пациентите не е била необходима промяна в лечението за постигане на крайното стабилно лечение. Пациенти с 3 последователни серумни нива на пикочната киселина $>6,0$ mg/dl са изключени от проучването.

Серумните нива на пикочна киселина се поддържат във времето (т.е. 91 % и 93 % от пациентите на начално лечение съответно с фебуксостат 80 mg и 120 mg са със серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl на 36-тия месец).

Тригодишни данни показват намаляване на честотата на подагрозни пристъпи, като по-малко от 4 % от пациентите са се нуждаели от лечение на пристъп (т.е. повече от 96 % от пациентите не са имали нужда от лечение на пристъп) през Месец 16-24 и Месец 30-36.

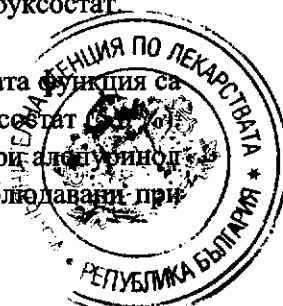
Съответно при 46 % и 38 % от пациентите на крайно стабилно лечение с фебуксостат 80 mg или 120 mg веднъж дневно при крайното посещение е установено пълно разнасяне на наличните при започването на проучването първични палпируеми тофи.

Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно фаза 2 открито многоцентрово разширено проучване за безопасност при пациенти, които са завършили 4-седмичната фаза на двойно сляпо дозиране на фебуксостат в проучването TMX-00-004.

Включени са 116 пациенти, които получават начално фебуксостат 80 mg веднъж дневно. При 62 % от пациентите не е било необходимо коригиране на дозата за поддържане на концентрацията на пикочната киселина в серума <6 mg/dl, а при 38 % от пациентите е било необходимо коригиране на дозата за достигане на окончателна стабилна доза.

Делът пациенти със серумни нива на пикочната киселина $<6,0$ mg/dl (357 μ mol/l) на последното посещение е по-голям от 80 % (81-100 %) за всяка от дозите фебуксостат.

По време на клиничните проучвания фаза 3 при изследване на чернодробната функция са наблюдавани леки отклонения от нормата при пациенти, лекувани с фебуксостат 80 mg и алопуринол. Делът на пациентите с такива отклонения е подобен на този, съобщаван при алопуринол (4,2 %) (вж. точка 4.4). Повишени стойности на TSH ($>5,5$ μ IU/ml) са наблюдавани при



пациенти на дългосрочно лечение с фебуксостат (5,5 %) и пациенти на алопуринол (5,8 %) при дългосрочните открити продължения на проучвания (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави хора максималните плазмени концентрации (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на фебуксостат се увеличават пропорционално на дозата след еднократно и многократно прилагане на дози от 10 mg до 120 mg. При дози между 120 mg и 300 mg се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата увеличение на AUC на фебуксостат. Няма установимо акумулиране при прилагане на дози от 10 mg до 240 mg на всеки 24 часа. Фебуксостат има привиден среден терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) приблизително 5 до 8 часа.

Популационни фармакокинетични/фармакодинамични анализи са проведени при 211 пациенти с хиперурикемия и подагра, лекувани с фебуксостат 40-240 mg веднъж дневно. Като цяло фармакокинетичните параметри на фебуксостат, оценени чрез тези анализи, съответстват на тези, получени при здрави хора, което показва, че здравите хора са представителни за фармакокинетична/фармакодинамична оценка при популацията пациенти с подагра.

Абсорбция

Фебуксостат се абсорбира бързо (t_{max} 1,0-1,5 h) и добре (най-малко 84 %). След еднократно или многократно перорално прилагане веднъж дневно на дози 80 mg и 120 mg, C_{max} е съответно приблизително 2,8-3,2 $\mu\text{g/ml}$ и 5,0-5,3 $\mu\text{g/ml}$. Абсолютната бионаличност на таблетната форма на фебуксостат не е проучена.

След многократно перорално прилагане на 80 mg един път дневно или еднократно прилагане на 120 mg с храна, богата на мазнини, е установено понижение на C_{max} съответно с 49 % и 38 % и понижение на AUC съответно с 18 % и 16 %. Не е наблюдавана обаче клинично значима промяна в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина, когато е изследвана (при многократно прилагане на 80 mg). Следователно фебуксостат може да се приема независимо от храната.

Разпределение

Привидният обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) на фебуксостат е в диапазон от 29 до 75 l след перорални дози от 10-300 mg. Свързването на фебуксостат с плазмените протеини е приблизително 99,2 %, (главно с албумин) и е постоянно в диапазона на концентрацията, която се постига при дози 80 mg и 120 mg. Свързването с плазмените протеини на активните метаболити е в диапазон от 82 % до 91 %.

Биотрансформация

Фебуксостат се метаболизира екстензивно чрез конюгация чрез уридиндисфосфат-глюкуронозилтрансферазната (UDPGT) ензимна система и окисление посредством системата цитохром P450 (CYP). Установени са четири фармакологично активни хидроксилни метаболита, три от които се намират в плазмата при хора. Проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че тези оксидативни метаболити образуват главно посредством CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9. Фебуксостатглюкуронид се образува главно от UGT 1A1, 1A8 и 1A9.



Елиминиране

Фебуксостат се елиминира по чернодробен и бъбречен път. След 80 mg перорална доза белязан с ^{14}C фебуксостат приблизително 49 % от дозата се открива в урината като: непроменен фебуксостат (3 %), ацилглюкуронид на активното вещество (30 %), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (13 %) и други неизвестни метаболити (3 %). В допълнение към уринарната екскреция приблизително 45 % от дозата се открива в изпражненията като: непроменен фебуксостат (12 %), ацилглюкуронид на активното вещество (1 %), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (25 %) и други неизвестни метаболити (7 %).

Бъбречно увреждане

След многократно прилагане на дози по 80 mg фебуксостат при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане C_{max} на фебуксостат не е променена в сравнение с хора с нормална бъбречна функция. Средната обща площ под кривата (AUC) на фебуксостат се увеличава приблизително 1,8-кратно от 7,5 $\mu\text{g.h/ml}$ в групата с нормална бъбречна функция до 13,2 $\mu\text{g.h/ml}$ в групата с тежко нарушена бъбречна функция. C_{max} и AUC на активните метаболити се увеличават съответно 2- и 4-кратно. Независимо от това, при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

След многократно прилагане на дози по 80 mg фебуксостат при пациенти с леко (клас A по Child-Pugh) или умерено (клас B по Child-Pugh) чернодробно увреждане, C_{max} и AUC на фебуксостат и на неговите метаболити не се променят значимо в сравнение с хора с нормална чернодробна функция. Не са проведени проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Възраст

Не са наблюдавани значими промени в AUC на фебуксостат или на неговите метаболити след многократно перорално прилагане на фебуксостат при хора в старческа възраст в сравнение с по-млади здрави хора.

Пол

След многократно перорално прилагане на фебуксостат при жени C_{max} и AUC са по-високи съответно с 24 % и 12 %, отколкото при мъже, но коригираните спрямо теглото C_{max} и AUC са сходни при двата пола. Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефекти при неклиничните проучвания се наблюдават главно при експозиции, които надвишават максималната експозиция при хора.

Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета

При мъжки плъхове статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходноклетъчен папилом и карцином) е установено само във връзка с ксантинови камъни в групата на високи дози при експозиция, приблизително 11 пъти по-висока от тази при хора. Няма значимо увеличение на друг тип тумори нито при мъжки, нито при женски мишки или плъхове. Тези находки се считат за последици от видова



специфичен пуринов метаболизъм и състав на урината, и без значение за клиничната употреба.

Стандартен набор от тестове за генотоксичност не показва биологично значими генотоксични ефекти на фебуксостат.

Установено е, че перорални дози фебуксостат до 48 mg/kg/ден нямат ефект върху фертилитета и репродуктивната дейност на мъжки и женски плъхове.

Няма данни за увреден фертилитет, тератогенни ефекти или увреждане на фетуса, дължащи се на фебуксостат. При високи дози е наблюдавана токсичност при майката, придружена от намаление на индекса на отбиване и забавено развитие на поколенията при плъхове при експозиция, приблизително 4,3 пъти по-висока от тази при хора. Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове при експозиция, приблизително 4,3 пъти по-висока от експозицията при хора, и при бременни зайци с експозиция, приблизително 13 пъти по-висока от тази при хора, не показват тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Хидроксипропилцелулоза

Полоксамер 407 микронизиран

Силициев диоксид, хидратиран

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетките

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид Е 171

Полиетиленгликол/Макрогол 4000

Талк

Жълт железен оксид Е 172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни блистерни опаковки от PVC/PVDC-алуминий.

Фебуксостат Universal Farma 80 mg се предлага в опаковки по 14, 28, 42, 56, 84 и 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
10237, Prague 10
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190089

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17.04.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2019

