

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Денофикс 80 mg филмирани таблетки
Денофикс 120 mg филмирани таблетки

Denofix 80 mg film-coated tablets
Denofix 120 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Денофикс 80 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 80 mg фебуксостат (*febuxostat*) като фебуксостат хемихидрат (*as febuxostat hemihydrate*).

Денофикс 120 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (*febuxostat*) като фебуксостат хемихидрат (*as febuxostat hemihydrate*).

Помощни вещества с известно действие

Денофикс 80 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 76,50 mg лактоза монохидрат.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 114,75 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Денофикс 80 mg филмирани таблетки: бледожълти до жълти продълговати филмирани таблетки с релефно обозначение „80“ от едната страна и гладки от другата, с размери 16,5 mm x 7,0 mm $\pm$ 5%.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки: бледожълти до жълти продълговати филмирани таблетки с релефно обозначение „120“ от едната страна и гладки от другата, с размери 18,5 mm x 9,0 mm $\pm$ 5%.

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).

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:

Денофикс 120 mg е показан за превенция и лечение на хиперурикемия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания с умерен до висок риск от тумор-лизис синдром (ТЛС).

Денофикс е показан при възрастни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210351/52
Разрешение №	67720-1, 05-02-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Подагра: препоръчителната доза Денофикс е 80 mg един път дневно, независимо от храната. Ако пикочната киселина в серума е $> 6 \text{ mg/dl}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/l}$) след 2-4 седмици, може да се обмисли прилагането Денофикс 120 mg един път дневно.

Денофикс 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 ($357 \text{ } \mu\text{mol/l}$).

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

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:

Тумор-лизис синдром: препоръчителната перорална доза на Денофикс е 120 mg един път дневно, независимо от храната.

Приложението на Денофикс трябва да започне два дни преди началото на цитотоксичната терапия и да продължи минимум 7 дни; все пак лечението може да бъде удължено до 9 дни в зависимост от продължителността на химиотерапията и според клиничната преценка.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата при по-възрастни хора (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$, вж. точка 5.2).

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

Чернодробно увреждане

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

Подагра: препоръчителната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане е 80 mg. Има ограничена информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:

Тумор лизис-синдром: в основно изпитване (FLORENCE) фаза III, само участници с тежка чернодробна недостатъчност са изключени от участие в изпитването. Не се изисква адаптиране на дозата при включените пациенти въз основа на чернодробната функция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Денофикс при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Денофикс трябва да се поглъща със 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

Сърдечносъдови заболявания

Лечение на хронична хиперурикемия

При пациенти с предшестващи сериозни сърдечносъдови заболявания (напр. инфаркт на миокарда, инсулт или нестабилна стенокардия), по време на разработването на продукта и в едно проучване след разрешаване за употреба (CARES), е наблюдаван по-голям брой летални сърдечносъдови събития при фебуксостат в сравнение с алопуринол.

Въпреки това, в последващо проучване след разрешаване за употреба (FAST), фебуксостат се явява неинфериорен спрямо алопуринол по отношение на честотата както на летални, така и на нелетални сърдечно-съдови събития.

Лечението при тази група пациенти трябва да се извършва внимателно и те трябва да се наблюдават редовно.

За повече подробности относно безопасността по отношение на сърдечносъдовата система на фебуксостат вижте точка 4.8 и точка 5.1.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки

Превенция и лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от ТЛС

Пациентите, които са подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания при среден до висок риск от Тумор-лизис синдром и се лекуват с фебуксостат, трябва да са под сърдечен мониторинг, както е клинично показано.

Алергия към лекарствения продукт/свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит рядко са докладвани сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително животозастрашаващите синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и остра анафилактична реакция/шок. В повечето случаи тези реакции възникват по време на първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти са съобщили за бъбречно увреждане и/или предшестваща свръхчувствителност към алопуринол. Тежки реакции на свръхчувствителност, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), се свързват в някои случаи 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, лечението с фебуксостат не трябва никога да бъде започвано 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. Подагрозни пристъпи може да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от тъканните депа (вж. точка 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъпа с НСПВЛ или колхицин (вж. точка 4.2).

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

Отлагане на ксантин

При пациенти със значително повишена скорост на 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 достатъчно и да доведе до отлагане в пикочните пътища.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:

Това не е наблюдавано в основното клинично проучване с фебуксостат при тумор-лизис синдром. 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, тъй като инхибирането на ксантиноксидазата от фебуксостат може да причини повишени плазмени концентрации на меркаптопурин/азатиоприн, което може да доведе до тежка токсичност. Когато комбинацията не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозите на меркаптопурин/азатиоприн до 20% или по-малко от предходната предписана доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точка 4.5 и 5.3).

Пациентите трябва да се мониторират отблизо и дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва да бъде коригирана впоследствие въз основа на оценката на терапевтичния отговор и началото на евентуални токсични ефекти.

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

Установено е, че липсва фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на фебуксостат 80 mg и теофилин 400 mg единична доза при здрави хора (вж. точка 4.5). Фебуксостат 80 mg може да се употребява при пациенти, лекувани едновременно с теофилин, без риск от увеличение на плазмените нива на теофилин. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

Чернодробни нарушения

По време на обединените фаза 3 клинични проучвания са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Чернодробен функционален тест се препоръчва преди започване на терапия с фебуксостат и периодически след това, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

Лактоза

Таблетките фебуксостат съдържат лактоза. Пациентите 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

Въз основа на механизма на действие на фебуксостат, инхибиране на ксантин оксигеназа (КО), не се препоръчва съпътстващата им употреба. Инхибирането на КО от фебуксостат може да доведе до увеличаване на концентрация на тези лекарства в плазмата, което води до миелотоксичност. В случай на едновременно приложение с фебуксостат, дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва



да се намали до 20% или по-малко от предходната предписана доза (вж. точка 4.4 и 5.3). Адекватността на предложената корекция на дозата, която се основава на моделиране и симулационен анализ от предклинични данни при плъхове, е потвърдена от резултатите от клинично проучване за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци, приемащи азатиоприн 100 mg самостоятелно и понижена доза на азатиоприн (25 mg) в комбинация с фебуксостат (40 или 120 mg).

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с друга цитотоксична химиотерапия.

Денофикс 80 mg филмирани таблетки:

Няма налични данни относно безопасността на фебуксостат по време на друга цитотоксична терапия.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:

В основно клинично проучване при тумор-лизис синдром, фебуксостат 120 mg дневно е прилаган на пациенти, подложени на тежки химиотерапевтични схеми, включително моноклонални антитела. Обаче взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ и „лекарство-заболяване“ не са изследвани по време на това проучване. Ето защо не могат да се изключат възможни взаимодействия с всяко едно едновременно прилагано цитотоксично лекарство.

Розиглитазон/CYP2C8 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2C8 in vitro. При проучване при здрави хора, едновременно приложение на 120 mg фебуксостат еднократно дневно и еднократна перорална доза розиглитазон 4 mg няма ефект върху фармакокинетиката на розиглитазон и неговия метаболит N-дисметил розиглитазон, което показва, че фебуксостат не е инхибитор на CYP2C8 ензима in vivo. Ето защо не се очаква едновременно приложение на фебуксостат с розиглитазон или други CYP2C8 субстрати да налага адаптиране на дозата на тези съединения.

Теофилин

Проведено е проучване за взаимодействие при здрави хора с фебуксостат, за да се оцени дали инхибирането на КО може да причини повишение на нивата на теофилин в циркулацията, както е съобщено при други инхибитори на КО. Резултатите от проучването показват, че едновременно приложение на фебуксостат 80 mg еднократно дневно с еднократна доза теофилин 400 mg не оказва ефект върху фармакокинетиката или безопасността на теофилин. Ето защо не се препоръчва повишено внимание, ако фебуксостат 80 mg и теофилин се прилагат едновременно. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

Напроксен и други инхибитори на глюкуронирането

Метаболизмът на фебуксостат зависи от уридин глюкуронил трансферазни (Uridine Glucuronosyl Transferase, UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВЛ и пробеницид, теоретично може да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора, едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg два пъти дневно 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 НСПВЛ/Сох-2 инхибитори 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 глюкуронирането

Мощни индуктори на UGT ензимите вероятно може 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 25 глюкуронирането. Обратно, прекъсване на лечението с индуктор може 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.

Приложението 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/CYP2D6 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6 *in vitro*. При проучване при здрави хора, 120 mg фебуксостат дневно е довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамина, субстрат на CYP2D6, показвайки потенциален слаб инхибиращ ефект на фебуксостат върху CYP2D6 ензима *in vivo*. Поради това не се очаква едновременното приложение 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 1 час) и причинява 32% намаление на C_{max} , но не е наблюдавана значима промяна на AUC. Поради това фебуксостат може да се приема 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. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фебуксостат се екскретира в кърмата. Експерименталните проучвания при животни показват екскреция на това активно вещество в кърмата и нарушено развитие на сучещите майки. Не може да се изключи риска за кърмачето. Фебуксостат не трябва да се употребява по време на кърмене.

Фертилитет

Репродуктивни проучвания при животни с до 48 mg/kg/ден не показват дозо-зависими нежелани реакции върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на фебуксостат върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употребата на фебуксостат са докладвани сомнолентност, замаяност, парестезия и замъглено зрение. Пациентите трябва да проявяват повишено внимание, преди да шофират, работят с машини или участват в опасни дейности, докато се убедят, че фебуксостат няма да повлияе неблагоприятно изпълнението.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични проучвания (4 072 лица, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg), постмаркетинговото проучване за безопасност (FAST study: 3001 участници са лекувани с дози от 80 до 120 mg) и при постмаркетинговия опит **при пациенти с подагра** са подагрозни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, замаяност, диспнеа, обрив, сърбеж, артралгия, миалгия, болка в крайниците, оток и умора. Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки до умерени по тежест. Рядко при постмаркетинговия опит са възникнали сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които са свързани със системни симптоми и редки събития на внезапна сърдечна смърт.

Табличен списък на нежеланите реакции

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) нежелани реакции, възникнали при пациенти на лечение с фебуксостат са изброени по-долу.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:

Честотата е базирана на проучвания и на постмаркетинговия опит при пациенти с подагра.

При всяко групиране нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при комбинирани фаза 3 дългосрочни продължения на проучвания и постмаркетингов опит **при пациенти с подагра**

Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза*, анемия*
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, хипертиреодизъм#
Нарушения на окото	<u>Нечести</u> Замъглено зрение <u>Редки</u> Запушване на ретиналната артерия#
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести***</u> Подагрозни пристъпи <u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теглото <u>Редки</u> Понижаване на теглото, повишен апетит, анорексия, хиперлипидемия
Психични нарушения	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние <u>Редки</u> Нервност, депресивно настроение#, нарушения на съня#



Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Главоболие, замаяност <u>Нечести</u> Парестезия, хемипареза, сомнолентност, летаргия#, променен вкус, хипоестезия, хипосмия <u>Редки</u> Агеузия#, усещане за парене#
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Нечести</u> Тинитус <u>Редки</u> Вертиго#
Нарушения на сърцето	<u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ, аритмия# <u>Денофикс 120 mg филмирани таблетки:</u> ляв бедрен блок (вж. раздел „Тумор-лизис-синдром“), синусова тахикардия (вж. раздел „Тумор-лизис-синдром“), <u>Редки</u> Внезапна сърдечна смърт*
Съдови нарушения	<u>Нечести</u> Хипертония, зачервяване, горещи вълни, <u>Денофикс 120 mg филмирани таблетки:</u> хеморагия (вж. раздел „Тумор лизис-синдром“) <u>Редки</u> Циркулаторен колапс#
Респираторни нарушения	<u>Чести</u> Диспнея <u>Нечести</u> Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища#, кашлица, хрема# <u>Редки</u> Пневмония#
Стомашно-чревни нарушения	<u>Чести</u> Диария**, гадене <u>Нечести</u> Абдоминална болка, абдоминална болка в горната част#, раздуване на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, констипация, чести изхождания, флатуленция, гастроинтестинален дискомфорт, язви в устата, подуване на устните#, панкреатит <u>Редки</u> Стомашно-чревна перфорация#, стоматит#
Хепато-билиарни нарушения	<u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция** <u>Нечести</u> Холелитиаза <u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*, чернодробно увреждане*, холецистит#



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу), пруритус <u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, обезцветяване на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, хиперхидроза, алоpecia, екзема#, еритем, нощно изпотяване#, псориазис#, сърбящ обрив# <u>Редки</u> Токсична епидермална некролиза*, синдром на Stevens-Johnson*, ангиоедем*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*, генерализиран обрив (сериозен)*, ексфолиативен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, морбилиформен обрив
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	<u>Чести</u> Артралгия, миалгия, болка в крайниците# <u>Нечести</u> Артрит, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит, подуване на ставите#, болки в гърба#, мускулно-скелетна скованост#, скованост в ставите <u>Редки</u> Рабдомиолиза, синдром на ротаторния маншон#, ревматична пилимиалгия#
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Нечести</u> Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия, неотложни позиви за уриниране, инфекции на уринарния тракт# <u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит*
Нарушения на възпроизводителната система	<u>Нечести</u> Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Чести</u> Едем, умора <u>Нечести</u> Болка в гърдите, усещане на дискомфорт в гръдния кош, болка#, неразположение# <u>Редки</u> Жажда, усещане за горещина#
Изследвания	<u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта, повишение на INR# <u>Редки</u> Повишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен креатин фосфокиназа в кръвта*



Нараняване, отравяне и усложнения след процедури	Нечести Контузии#
--	----------------------

* Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

** Лекарствено-обусловената неинфекциозна диария и отклонения в чернодробните функционални тестове в обединени фаза 3 проучвания са по-чести при пациенти, лекувани едновременно с колхицин

*** Вижте точка 5.1 за честота на подагрозни пристъпи в отделни фаза 3 рандомизирани контролирани проучвания.

Нежелани реакции от постмаркетингови проучвания за безопасност

Описание на избрани нежелани реакции

При постмаркетинговия опит са възникнали 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 на лигавицата и възпаление на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат може да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтриращи макулопапулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и еозинофилия и единично или множествено органно засягане (на черния дроб или бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани скоро след началото на лечението и по време на първите месеци. След това честотата на подагрозни пристъпи намалява в зависимост от времето. Профилактиката на подагрозни пристъпи е препоръчителна (вж. точка 4.2 и 4.4).

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:

Тумор-лизис синдром

Резюме на профила на безопасност

В рандомизираното, двойно-сляпо, основно проучване FLORENCE (FLO-01) фаза 3, сравняващо фебуксостат с алопуринол (346 пациенти, подложени на химиотерапия на злокачествени хематологични заболявания и с умерен до висок риск от ТЛС), само при общо 22 (6,4%) пациенти се проявяват нежелани реакции, по-точно 11 (6,4%) пациенти във всяка терапевтична група.

Повечето от нежеланите реакции са или леки, или умерени.

Като цяло, проучването FLORENCE не изтъква никакви специални съображения за безопасност в допълнение към предишния опит с фебуксостат при подагра, с изключение на следните три нежелани реакции (описани по-горе в таблица 1).

Сърдечни нарушения:

Нечести: Ляв бедрен блок, синусова тахикардия

Съдови нарушения:

Нечести: Хеморагия

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 чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417



4.9 Предозиране

Пациентите с предозиране трябва да се лекуват със 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 пурины при хората и се образува по веригата хипоксантин → ксантин → пикочна киселина. Двете стъпки на горните превръщания се катализират от ксантиноксидаза (КО). Фебуксостат е 2-арилтиазолов дериват, който осъществява терапевтичния си ефект, като понижава пикочната киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен, не-пуринов селективен инхибитор на КО (НП-СИКО) с *in vitro* K_i стойност на инхибиране, по-малка 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 пурины или пиримидини, по-специално гуанин деаминаза, хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пуринов нуклеозид фосфорилаза.

Клинична ефикасност и безопасност

Подагра

Ефикасността на фебуксостат е доказана при три основни фаза 3 проучвания (двете основни APEx и FACT проучвания и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу), проведени при 4 101 пациенти с хиперурикемия и подагра. При всяко основно фаза 3 проучване, фебуксостат е показал по-добра способност да понижи и поддържа стойности на пикочната киселина в серума, в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEx и FACT е съотношението на пациентите, чиито последни 3-месечни стойности на пикочната киселина в серума са $< 6,0 \text{ mg/dl}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/l}$). В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са налични след издаването на разрешението за употреба на фебуксостат, първичната крайна точка за ефикасност е делът пациенти, при които стойностите на пикочната киселина в серума са $< 6,0 \text{ mg/dl}$ при последното посещение. Пациенти с органични присадки не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.2).

APEx проучване: Алопуринол и плацебо контролирано проучване на фебуксостат (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) (APEx) е фаза 3, рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1 072) 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 пациенти с изходен креатинин в серума $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ или 100 mg веднъж дневно [$n=10$] при пациенти с изходен креатинин в серума $> 1,5 \text{ mg/dl}$ и $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$). Двеста и четиридесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчаната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.



Проучването APЕХ показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg веднъж дневно и фебуксостат 120 mg веднъж дневно спрямо рамената на лечение с конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), понижавайки sUA под 6 mg/dl (357 μ mol/l) (вж. таблица 2 и фигура 1).

FACT проучване: Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (FACT) е фаза 3, рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, 52-седмично проучване. 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 спрямо рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg, понижавайки и поддържавайки sUA под 6 mg/dl (357 μ mol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите от първичните крайни точки за ефикасност:

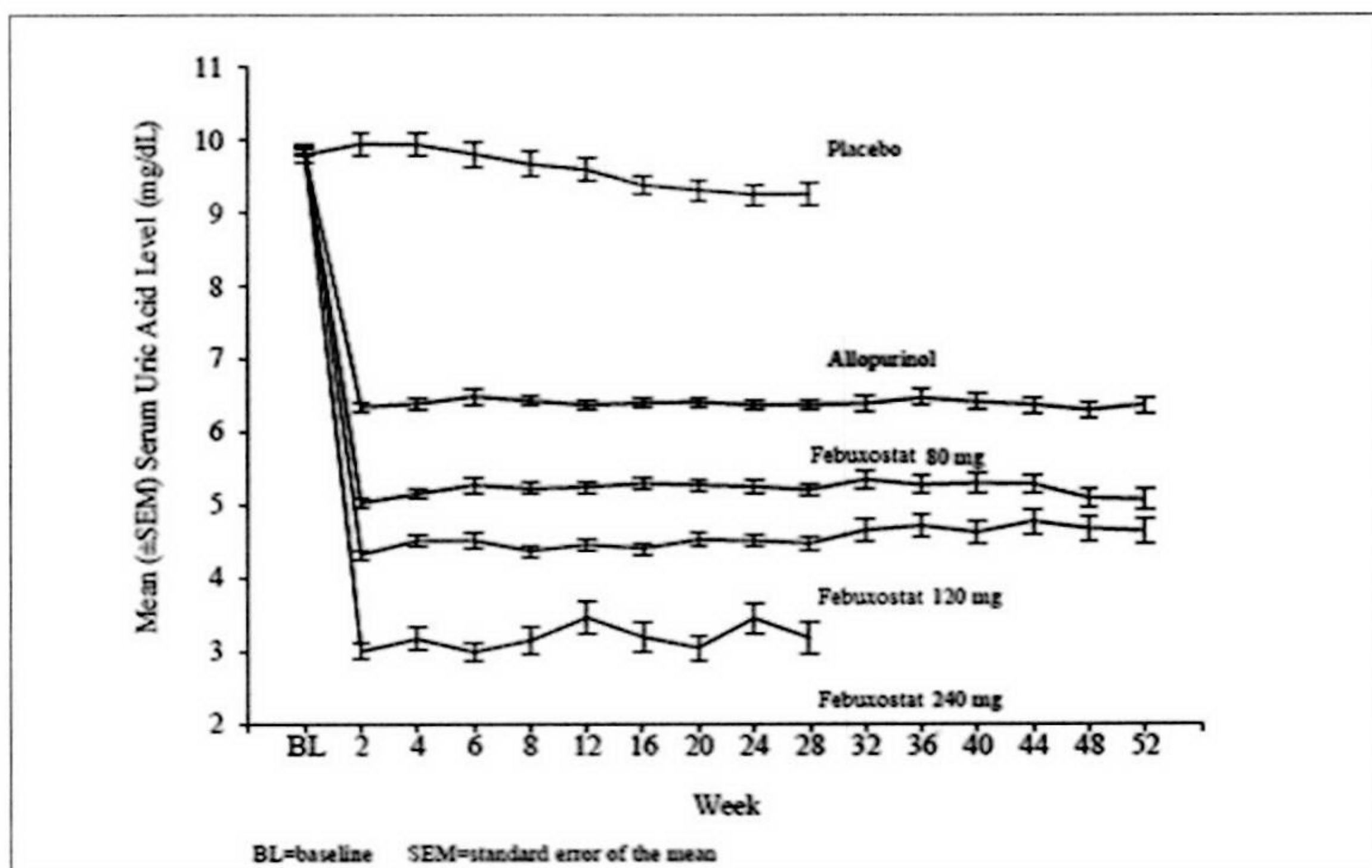
Таблица 2 Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина <6,0 mg/dl (<357 μ mol/l) Последни 3 месечни визити

Проучване	Фебуксостат 80 mg веднъж дневно	Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300/100 mg веднъж дневно ¹
APЕХ (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 резултати при хора, получаващи или 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със креатинин в серума >1,5 и $\leq$ 2,0 mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509) са събрани за анализите. * p < 0,001 срещу алопуринол, # p < 0,001 срещу 80 mg			

Способността на фебуксостат да понижава пикочната киселина в серума 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 фаза 3 проучвания са показани на фигура 1.

Фигура 1 Средни серумни нива на пикочна киселина, в обединени основни фаза 3 проучвания





Забележка: 509 пациенти получават алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин $>1,5$ и $\leq 2,0$ mg/dl получават доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268 при проучването APEx). Двеста и четиридесет mg фебуксостат са използвани за оценка на безопасността на фебуксостат при два пъти най-високата препоръчвана доза.

Проучване CONFIRMS: проучването CONFIRMS е фаза 3, рандомизирано, контролирано, 26-седмично проучване 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 (2 269) 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 с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна по време на 26-седмичния период.

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

Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с бъбречно увреждане

Проучването APEx оценява ефикасността при 40 пациенти с бъбречно увреждане (т.е. изходна стойност на серумен креатинин $> 1,5$ mg/dl и $\leq 2,0$ mg/dl). При хора с бъбречно увреждане, рандомизирани на алопуринол, пределната доза е 100 mg веднъж дневно. Фебуксостат достига първичната крайна точка за ефикасност при 44% (80 mg веднъж дневно), 45% (120 mg веднъж дневно) и 60% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 0% при 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 сигнификантно по-ефективен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности $< 6 \text{ mg/dl}$ в сравнение с алопуринол $300 \text{ mg}/200 \text{ mg}$ при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65% от проучваните пациенти).

Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с $sUA \geq 10 \text{ mg/dl}$

Приблизително 40% от пациентите (обединени от APEx и FACT) имат изходна стойност $sUA \geq 10 \text{ mg/dl}$. В тази подгрупа фебуксостат достига първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина $< 6 \text{ mg/dl}$ при последните три посещения) 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 $300 \text{ mg}/100 \text{ mg}$ веднъж дневно и 0% в плацебо групите.

В проучването CONFIRMS делът на пациентите, които достигат до първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина $< 6 \text{ mg/dl}$ при последното посещение) за пациенти с начални серумни нива на пикочната киселина $> 10 \text{ mg/dl}$, лекувани с фебуксостат 40 mg веднъж дневно е 27% ($66/249$), с фебуксостат 80 mg веднъж дневно е 49% ($125/254$) и с алопуринол $300 \text{ mg}/200 \text{ mg}$ веднъж дневно, е 31% ($72/230$), съответно.

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

Проучване APEx: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%), изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Пристъпите се увеличават след профилактичния период и постепенно намаляват с времето. Между 46% и 55% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. седмица до 28. седмица. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмица 24-28) се наблюдават при 15% (фебуксостат $80, 120 \text{ mg}$), 14% (алопуринол 300 mg) и 20% (плацебо) от лицата.

Проучване FACT: През 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%), изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо двете групи, лекувани с фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). След 8-седмичния профилактичен период честотата на пристъпи се увеличава и след това постепенно намалява с времето (64% и 70% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. до 52. седмица). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6-8% (фебуксостат $80 \text{ mg}, 120 \text{ mg}$) и 11% (алопуринол 300 mg) от лицата.

Делът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (APEx и FACT проучвания) е числено по-малък в групите, които след изходното ниво са достигнали средно ниво на урати в серума $< 6,0 \text{ mg/dl}$, $< 5,0 \text{ mg/dl}$ или $< 4,0 \text{ mg/dl}$, сравнени с групата, която след изходното ниво е достигнала средно ниво на урати $\geq 6,0 \text{ mg/dl}$ 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 (ден 1 на месец 6), е 31% и 25% съответно за групите на фебуксостат 80 mg и алопуринол. Не се наблюдава разлика в дяла пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи в групите на фебуксостат 80 mg и 40 mg .

Дългосрочни, отворени, разширени проучвания

Проучване EXCEL (C02-021): Проучването EXCEL е тригодишно фаза 3, отворено, многоцентрово, рандомизирано, алопуринол-контролирано, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили основните фаза 3 проучвания (APEx или FACT). Общо са включени 1 086 пациенти: фебуксостат 80 mg веднъж дневно ($n=649$), фебуксостат 120 mg веднъж



дневно (n=292) или алопуринол 300/100 mg веднъж дневно (n=145). Около 69% от пациентите не изискват промени в лечението за постигане на крайно стабилно лечение. Пациенти с 3 последователни серумни нива на пикочната киселина $>6,0$ mg/dl отпадат. 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 месец 36).

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 подагрозен пристъп) през Месец 16-24 и Месец 30-36.

Четиридесет и шест (46%) и 38% от пациентите на крайно стабилно лечение съответно с фебуксостат 80 или 120 mg веднъж дневно са с пълно разнасяне на първична палпаторна тофа от изходно ниво до крайното посещение.

Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно, фаза 2, отворено, многоцентрово, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили 4-седмично 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 се изисква коригиране на дозата за поддържане на серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl, а при 38% от пациентите се изисква коригиране на дозата за достигане на стабилна крайна доза.

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

По време на фаза 3 клинични проучвания са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Степените на отклоненията са подобни на степените, съобщени при алопуринол (4,2%) (вж. точка 4.4). Повишени стойности на TSH ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$) са наблюдавани при пациенти на дългосрочно лечение с фебуксостат (5,5%) и пациенти на алопуринол (5,8%) при дългосрочни отворени разширени проучвания (вж. точка 4.4).

Постмаркетингови дългосрочни проучвания

Проучването CARES е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо неинфериорно изпитване, което сравнява сърдечносъдовите резултати при фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с подагра и анамнеза за значими сърдечносъдови заболявания, включително инфаркт на миокарда, хоспитализация поради нестабилна ангина, процедура по коронарна или мозъчна реваascularизация, инсулт, хоспитализация по повод транзиторна исхемична атака, периферно съдово заболяване или захарен диабет с данни за микроваскуларно или макроваскуларно заболяване. За достигане на sUA под 6 mg/dl, дозата фебуксостат се титрира от 40 mg до 80 mg (независимо от бъбречната функция), а дозата алопуринол се титрира на стъпки по 100 mg от 300 до 600 mg при пациенти с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен и от 200 до 400 mg при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен.

Първичната крайна точка на CARES е времето до първа поява на MACE, съставна от нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт, сърдечносъдова смърт или нестабилна ангина със спешна коронарна реваascularизация.

Крайните точки (първични и вторични) се анализират според ITT (intention to treat, с намерение за лечение) анализ, който включва всички участници, които са рандомизирани и получават поне една доза от двойно-сляпото изпитвано лечение.

Общо 56,6% от пациентите преустановяват изпитваното лечение преждевременно и 45% от пациентите не завършват всички визити от изпитването.

Общо 6 190 пациенти са проследени с медиана от 32 месеца, а медианата на продължителността на експозицията е 728 дни за пациентите в групата на фебуксостат (n=3098) и 719 дни в групата на



алопуринол (n=3092). Първичната MACE крайна точка възниква със сходна честота в групите, лекувани с фебуксостат и алопуринол (съответно 10,8% спрямо 10,4% от пациентите; HR 1,03; двустранно повторен 95% CI 0,89-1,21).

При анализ на отделните компоненти на MACE, честота на сърдечносъдова смъртност е по-висока при фебуксостат спрямо алопуринол (4,3% спрямо 3,2% от пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Честотата на другите MACE събития е сходна в групите на фебуксостат и алопуринол – нефатален инфаркт на миокарда (3,6% спрямо 3,8% от пациентите; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), нефатален инсулт (2,3 спрямо 2,3% от пациентите; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) и спешна реваскуларизация поради нестабилна ангина (1,6% спрямо 1,8% от пациентите; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Честотата на обща смъртност също е по-висока при фебуксостат спрямо алопуринол (7,8% спрямо 6,4% от пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), което се дължи основно на по-високата честота на сърдечносъдовата смъртност в тази група (вж. точка 4.4).

Честотата на потвърдена хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, хоспитализации поради аритмии, които не са свързани с исхемия, събития на венозна тромбемболия и хоспитализация поради транзиторни исхемични атаки са сравними за фебуксостат и алопуринол.

Проучването FAST е проспективно, рандомизирано, отворено, със заслепена крайна точка, сравняващо профила на безопасност по отношение на сърдечносъдовата система на фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с хронична хиперурикемия (когато вече е настъпило отлагане на урати) и сърдечносъдови рискови фактори (т.е. пациенти на 60 години или по-възрастни и с поне един сърдечносъдов рисков фактор). Подходящите пациенти са получили лечение с алопуринол преди рандомизацията и при необходимост са направени корекции в дозата, според клиничната преценка, препоръките на EULAR и одобрената дозировка. В края на въвеждащата фаза пациентите, приемащи алопуринол с ниво на sUA от $<0,36$ mmol/l (<6 mg/dl) или приемащи максималната поносима или максималната разрешена доза алопуринол са рандомизирани в съотношение 1:1 на лечение с фебуксостат или алопуринол. Първичната крайна точка на проучването FAST е времето до първата поява на което и да е събитие, включено в съставната крайна точка по Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTCC), която включва: i) хоспитализация за нефатален инфаркт на миокарда/остър коронарен синдром с положителни биомаркери (ОКС); ii) нефатален инсулт; iii) смърт поради сърдечносъдово събитие. Първичният анализ се основава на подхода на лечение.

Като цяло 6 128 пациенти са рандомизирани, 3063 на фебуксостат и 3065 на алопуринол.

При първичния анализ според подхода на лечение, фебуксостат е неинфериорен спрямо алопуринол по отношение на честотата на първичната крайна точка, която е настъпила при 172 пациенти (1,72/100 пациентогодини) на фебуксостат в сравнение с 241 пациенти (2,05/100 пациентогодини) на алопуринол, с коригиран HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p<0,001$. Анализът според подхода на лечение по отношение на първичната крайна точка в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС не показва значима разлика между двете групи на лечение: 65 (9,5%) пациенти са със събития в групата на фебуксостат и 83 (11,8%) пациенти са със събития в групата на алопуринол; коригиран HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p=0,202$.

Лечението с фебуксостат не е свързано с увеличаване на смъртността поради сърдечносъдови причини или смърт по всякакви причини, като цяло или в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС на изходното ниво. Като цяло се наблюдават по-малко смъртни случаи в групата с фебуксостат (62 смъртни случая по сърдечносъдови причини и 108 смъртни случая по всякакви причини), отколкото в групата с алопуринол (82 смъртни случая по сърдечносъдови причини и 174 смъртни случая по всякакви причини).

Наблюдава се по-голямо намаление в нивата на пикочната киселина при лечение с фебуксостат в сравнение с лечението с алопуринол.

Денофикс 120 mg филмирани таблетки:
Тумор-лизис синдром



Ефикасността и безопасността на фебуксостат за превенция и лечение на тумор-лизис синдром са демонстрирани в проучването FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат показва по-добра и по-бърза активност за понижаване на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. FLORENCE е рандомизирано (1:1), двойно-сляпо, основно проучване фаза 3, сравняващо фебуксостат 120 mg веднъж дневно с алопуринол 200 до 600 mg дневно (средна дневна доза алопуринол [$\pm$ стандартно отклонение]: $349,7 \pm 112,90$ mg) по отношение на контрола на серумните нива на пикочна киселина. Подходящи пациенти е трябвало да бъдат кандидати за лечение с алопуринол или такива, които са нямали достъп до расбуриказа. Първични крайни точки са площта под кривата на серумната пикочна киселина (AUC sUA1-8) и промяната в нивата на серумния креатинин (sC), от изходното ниво до Ден 8 и за двете. Общо са включени 346 пациенти с хематологични злокачествени заболявания, подложени на химиотерапия и с умерен/висок риск от тумор-лизис синдром. Средната AUC sUA1-8 (mgxh/dl) е сигнификантно по-ниска при лечение с фебуксостат ($514,0 \pm 225,71$ спрямо $708,0 \pm 234,42$; разлика според метода на най-малките квадрати: $-196,794$ [95% CI: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Освен това средното серумно ниво на пикочна киселина е статистически значимо по-ниско при лечение с фебуксостат през първите 24 часа от лечението и във всяка една от последващите времеви точки. Не се извява статистически значима разлика в средната промяна на серумния креатинин (%) между фебуксостат и алопуринол ($-0,83 \pm 26,98$ спрямо $-4,92 \pm 16,70$ съответно; разлика според метода на най-малките квадрати: $4,0970$ [95% CI: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). По отношение на вторичните крайни точки не е открита статистически значима разлика по отношение на честотата на лабораторен ТЛС (съответно 8,1% и 9,2% в рамената на фебуксостат и алопуринол; относителен риск: $0,875$ [95% CI: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$) нито за клиничен ТЛС (съответно 1,7% и 1,2% в рамената на фебуксостат и алопуринол; относителен риск: $0,994$ [95% CI: $0,9691$; $1,0199$]; $p=1,0000$). Общата честота на признаците и симптомите, изявиени по време на лечението, и нежеланите реакции е 67,6% спрямо 64,7% и 6,4% спрямо 6,4%, съответно при лечение с фебуксостат и алопуринол. В проучването FLORENCE, фебуксостат демонстрира по-добър контрол на серумните нива на пикочна киселина спрямо алопуринол при пациенти, които са планирани да получават последното лекарство. Понастоящем липсват данни, сравняващи фебуксостат с расбуриказа. Ефикасността и безопасността на фебуксостат не са установени при пациенти с остър тежък ТЛС, напр. при пациенти, които се лекуват неуспешно с други уратопонижаващи терапии.

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 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 кумулиране, което може да бъде оценено при прилагане на дози от 10 mg до 240 mg всеки 24 часа. Фебуксостат има привиден среден терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) около 5 до 8 часа.

Популационни фармакокинетични/фармакодинамични анализи са проведени при 211 пациенти с хиперурикемия и подагра, лекувани с фебуксостат в дози 40-240 mg веднъж дневно. Като цяло, фармакокинетичните параметри на фебуксостат, оценени чрез измерени с 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 на 80 и 120 mg един път дневно, 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, има 49% и 38% понижение на C_{max} и съответно 18% и 16% намаляване на AUC. Обаче, при изследване (многократно прилагане на 80 mg) не е наблюдавана, клинично значима промяна в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина. 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, постигната с дози от 80 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 уридин дисфосфат глюкуронозилтрансферазната (UDPGT) ензимна система и оксидиране чрез цитохром P450 (CYP) системата. Установени са четири фармакологично активни хидроксил метаболити, три от които се намират в плазмата при хора. In vitro проучвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че тези оксидативни метаболити се образуват главно от CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостат глюкуронид се образува главно от UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

Елиминиране

Фебуксостат се елиминира по чернодробен и бъбречен път. След 80 mg орална доза ^{14}C -белязан фебуксостат, приблизително 49% от дозата се възстановява в урината като непроменен фебуксостат (3%), ацил-глюкуронидът на активното вещество (30%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (13%) и други неизвестни метаболити (3%). Като допълнение към уринарната екскреция, приблизително 45% от дозата се възстановява във фецеса като непроменен фебуксостат (12%), ацил глюкуронидът на активното вещество (1%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (25%) и други неизвестни метаболити (7%).

Бъбречно увреждане

След многократно перорално прилагане на 80 mg фебуксостат при пациенти с леко, умерено или тежка степен на бъбречно увреждане, C_{max} на фебуксостат не се променя, в сравнение с хора с нормална бъбречна функция. Средната обща AUC на фебуксостат се увеличава приблизително 1,8-кратно от 7,5 $\mu g \cdot h/ml$ в групата с нормална бъбречна функция до 13,2 $\mu g \cdot h/ml$ в групата с тежко нарушена бъбречна функция. C_{max} и AUC на активните метаболити нараства съответно 2- и 4-кратно. Независимо от това, не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане

Чернодробно увреждане

След многократно перорално прилагане на 80 mg фебуксостат при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) 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 (Child-Pugh клас C).

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, C_{max} и AUC са съответно 24% и 40% по-



високи при жени, отколкото при мъже. Обаче, коригираните спрямо теглото C_{max} и AUC са подобни 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.

Фармакокинетично моделиране и симулация на данни от плъхове предполагат, че при едновременно приложение с фебуксостат, клиничната доза на меркаптопурин/азатиоприн трябва да се намали до 20% или по-малко от предходната предписана доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точка 4.5 и 4.5).

Канцерогенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета

При мъжки плъхове статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходно-клетъчен папилом и карцином) е установено само във връзка с ксантинови камъни в групата на високи дози, приблизително 11 пъти експозицията при хора. Няма значимо увеличение на друг тип тумор нито при мъжките, нито при женските мишки или плъхове. Тези находки се считат за последствие от видово специфичния пуринов метаболизъм и състава на урината, и без значение за клиничната употреба.

Стандартна батерия от тестове за генотоксичност не показва биологично свързани генотоксични ефекти на фебуксостат.

Установено е, че перорални дози до 48 mg/kg/дневно фебуксостат 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 приблизително 4,3 пъти експозицията при хора. Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове, при приблизително 4,3 пъти и бременни зайци при приблизително 13 пъти експозицията при хора не показват тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Кроскармелоза натрий
Колоиден безводен силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350 (E1521)
Метакрилова киселина – етилкрилатен кополимер (1:1) (Тип А)



Железен оксид, жълт (E172)
Натриев хидрогенкарбонат (E500(ii))

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от OPA/Alu/PVC-алуминиево фолио или PVC/PE/PVDC-алуминиево фолио.

Денофикс се предлага в картонени опаковки от 14, 28, 30, 42, 56, 80, 84 и 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Денофикс 80 mg филмирани таблетки Рег. № 20210351
Денофикс 120 mg филмирани таблетки Рег. № 20210352

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

Дата на първо разрешаване: 08.12.2021 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2025 г.

