

ИЗДАВНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180196
Разрешение №	68732
BG/MA/MP	07-05-2025
Обобщено №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фебустад 120 mg филмирани таблетки
Febustad 120 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (febuxostat).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 114,75 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана светложълта таблетка (таблетка).

Светложълти до жълти продълговати филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Фебустад е показан за превенция и лечение на хиперурикемия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания с умерен до висок риск от туморлизис синдром (ТЛС).

Фебустад е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

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



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

Хора в 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 ml/min, вж. точка 5.2) не са напълно оценени.

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.

Тумор лизис-синдром: в основно изпитване (FLORENCE) фаза 3, само участниците 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 Фебустад при деца под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Фебустад трябва да се приема през устата и може да се приема 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

Сърдечно-съдови 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.

Превенция и лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от ТЛС



Пациентите, които са подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания и се лекуват с Фебустад, 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. Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), се свързват в някои случаи с висока температура, хематологично, бъбречно и 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 развили 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 отзучала. Подагрозни пристъпи могат да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от тъканините дела (вж. точка 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъпа с НСПВС 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 силно повищена 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. Това не е наблюдавано в основното клинично проучване с Фебустад при тумор-лизис синдром. Поради липса на опит с фебуксостат, употребата му при пациенти със синдром на Lesch-Nyhan 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 повищени 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. точки 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 липсват фармакокинетични взаимодействия при едновременно прилагане на фебуксостат 80 mg и теофилин 400 mg еднократна 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 периодично след това, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

Тироидни заболявания

Повишени стойности на TSH ($>5,5 \mu\text{U/ml}$) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5%) при дългосрочни отворени разширени проучвания. Налага се повишено внимание, когато фебуксостат се употребява при пациенти с нарушена тироидна функция (вж. точка 5.1).

Помощни вещества

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

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 едновременната им употреба. Инхибирането на КО от фебуксостат може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на тези лекарства, 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. точки 4.4 и 5.3).

Адекватността на предложената корекция на дозата, която се основава на моделиране и симулационен анализ от предклинични данни при пълхове, 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. В основно клинично изпитване при тумор-лизис синдром, фебуксостат 120 mg дневно е прилаган на пациенти, подложени на тежки химиотерапевтични схеми, включително моноклонални антитела. Обаче, взаимодействия от типа „лекарстволекарство“ и „лекарство-заболяване“ не са изследвани по време на това проучване. Ето защо не може 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, едновременното 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 едновременното прилагане 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 циркулиращите нива на теофилин, както е съобщено при други инхибитори на КО. Резултатите от проучването показват, че едновременното прилагане 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 повищено внимание, ако фебуксостат 80 mg и теофилин се прилагат едновременно. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

Напроксен и други инхибитори на глюкуронирането

Метаболизът на фебуксостат зависи от уридин глюкурунил трансферазни (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробеницид, теоретично биха могли да повлият 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 21 проучвания, употребата на напроксен или други НСПВС/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 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 мощн индуктор на глюкуронирането. Обратно, прекъсване 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/CYP2D6 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6 *in vitro*. При проучване при здрави хора, 120 mg Фебустад дневно е довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамина, CYP2D6 субстрат, показвайки потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху CYP2D6 ензима *in vivo*. Поради това, не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с други CYP2D6 субстрати 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 рисък при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фебуксостат се ескретира в кърмата. Експерименталните проучвания при животни показват екскреция на това активно вещество в кърмата и нарушено развитие на същите малки. 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 Фебустад 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 Фебустад няма да повлияе неблагоприятно изпълнението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (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.

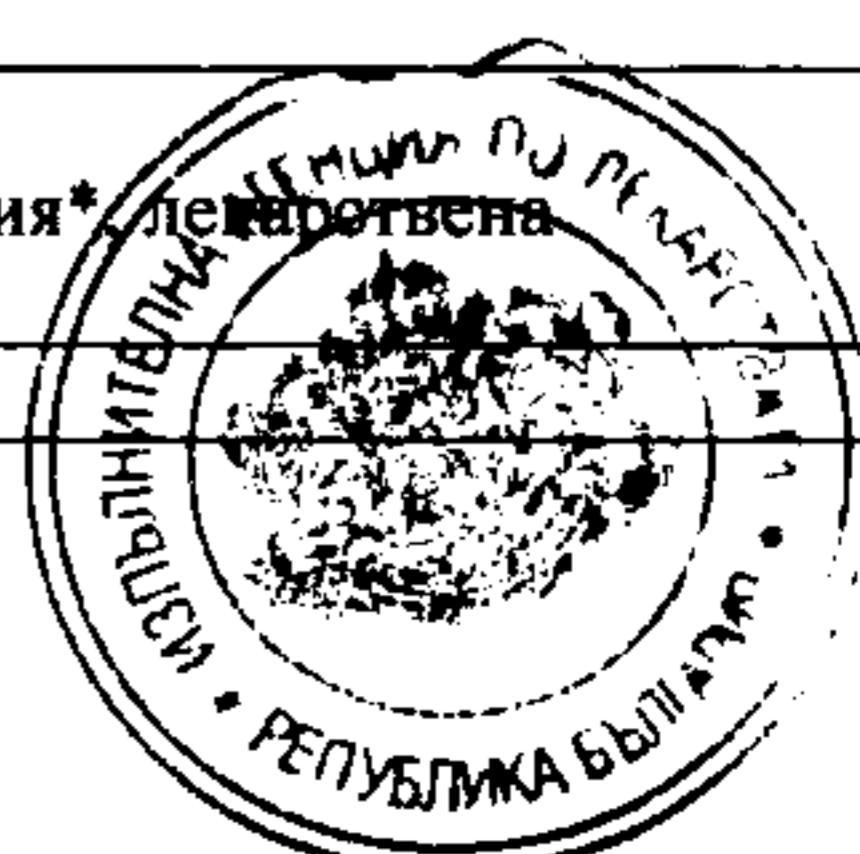
Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

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

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

Таблица 1: Нежелани реакции при комбинирани фаза 3 дългосрочни продължения на проучвания, постмаркетингово проучване за безопасност и постмаркетингов опит

Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, анемия [#]
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция* [†] , свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u>



	<p>Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм[#]</p>
Нарушения на очите	<p><u>Нечести</u> Замъглено зрение</p> <p><u>Редки</u> <u>Запушване на ретиналната артерия[#]</u></p>
Нарушения на метаболизма и храненето	<p><u>Чести***</u> Подагрозни пристъпи</p> <p><u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теглото</p> <p><u>Редки</u> Понижаване на теглото, повышен апетит, анорексия, хиперлипидемия</p>
Психични нарушения	<p><u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние</p> <p><u>Редки</u> <u>Нервност, депресивно настроение[#], нарушения на съня[#]</u></p>
Нарушения на нервната система	<p><u>Чести</u> Главоболие, замаяност</p> <p><u>Нечести</u> Парестезия, хемипареза, сомнолентност, летаргия[#], променен вкус, хипоестезия, хипосмия</p> <p><u>Редки</u> <u>Агеузия[#], усещане за парене[#]</u></p>
Нарушения на ухото и лабиринта	<p><u>Нечести</u> Тинит</p> <p><u>Редки</u> <u>Вертиго[#]</u></p>
Сърдечни нарушения	<p><u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ, ляв бедрен блок (вж раздел „Тумор-лизис-синдром”), синусова тахикардия (вж раздел „Тумор-лизис-синдром”), аритмия[#]</p> <p><u>Редки</u> <u>Внезапна сърдечна смърт*</u></p>
Съдови нарушения	<p><u>Нечести</u> Хипертония, зачервяване, горещи вълни, хеморагия (вж. раздел „Тумор лизис-синдром”)</p> <p><u>Редки</u> <u>Циркулаторен колапс[#]</u></p>
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	<p><u>Чести</u> Диспнея</p>



	<p><u>Нечести</u> Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища[#], кашлица, хрема[#]</p> <p><u>Редки</u> <u>Пневмония[#]</u></p>
Стомашно-чревни нарушения	<p><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</p> <p><u>Редки</u> <u>Стомашно-чревна перфорация[#], стоматит[#]</u></p>
Хепато-билиарни нарушения	<p><u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция**</p> <p><u>Нечести</u> Холелитиаза</p> <p><u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*, чернодробно увреждане*, холецистит</p>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p><u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу), сърбеж</p> <p><u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, обезцветяване на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, хиперхидроза, алопеция, екзема[#], еритем, нощно изпотяване[#], псoriазис[#], сърбящ обрив[#]</p> <p><u>Редки</u> Токсична епидермална некролиза*, Синдром на StevensJohnson, ангиоедем*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*, генерализиран обрив (сериозен)*, ексфолиативен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, морбилиформен обрив</p>
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	<p><u>Чести</u> Артралгия, миалгия, болка в крайниците[#]</p> <p><u>Нечести</u> Артрит, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит,</p>



	<p>подуване на ставите[#], болки в гърба[#], мускулно-скелетна скованост[#], скованост на ставите</p> <p>Редки Рабдомиолиза*, синдром на ротаторния маншон[#], ревматична полимиалгия[#]</p>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p>Нечести Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия, неотложни позиви за уриниране, инфекции на уринарния тракт[#]</p> <p>Редки Тубулоинтерстициален нефрит*</p>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<p>Нечести Еректилна дисфункция</p>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<p>Чести Едем, умора</p> <p>Нечести Болка в гърдите, усещане на дискомфорт в гръденя кош, болка[#], неразположение[#]</p> <p>Редки Жажда, усещане за горещина[#]</p>
Изследвания	<p>Нечести Повищена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повищена ureя в кръвта, повищени триглицериди, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повищена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта, повишение на INR[#]</p> <p>Редки Повищена кръвна захар, удължено активирано парциално тромбопластиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повищена алкална фосфатаза в кръвта, повищена креатин фосфоркиназа в кръвта*</p>
Нараняване, отравяне и усложнения след процедури	<p>Нечести Контузии</p>

* 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 могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризиращи се с инфильтриращи 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).

Тумор-лизис синдром

Обобщение 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 Фебустад 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.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Пациентите с предозиране трябва да се овладеят със симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



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

Механизъм на действие

Пикочната киселина е крайният продукт от метаболизма на пурини 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* Ki 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 пурини или пиримидини, по-специално гуанин деаминаза, хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пурин нуклеозид фосфорилаза.

Клинична ефикасност и безопасност

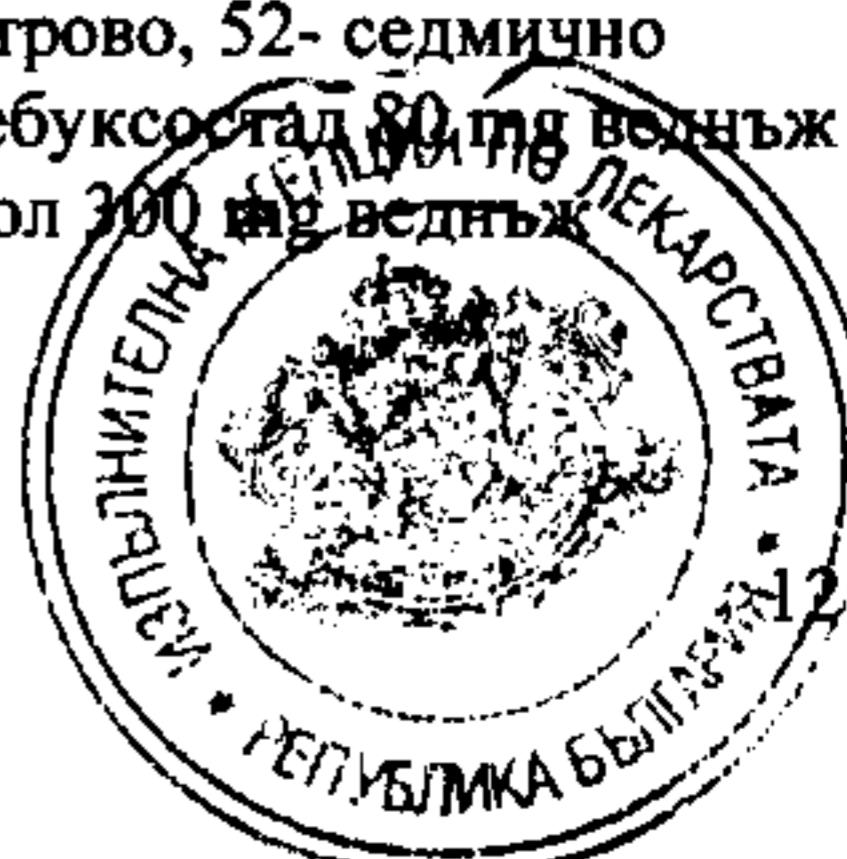
Подагра

Ефикасността на фебуксостад е доказана при три основни фаза 3 проучвания (двете основни APEX и FACT проучвания и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу), проведени при 4101 пациенти с хиперурикемия и подагра. При всяко основно фаза 3 проучване, фебуксостад е показал по-добра способност да понижи и поддържа серумните нива на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEX и FACT е съотношението на пациентите, чито последни 3 месечни серумни нива на пикочната киселина са < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са налични след издаването на разрешението за употреба на фебуксостад, първичната крайна точка за ефикасност е дяла пациенти, при които серумните нива на пикочната киселина са < 6,0 mg/dl при последното посещение. Пациенти с органни 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, двойно-сляпо, мултицентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1072) са рандомизирани: плацебо (n=134), фебуксостад 80 mg веднъж дневно (n=267), фебуксостад 120 mg веднъж дневно (n=269), фебуксостад 240 mg веднъж дневно (n=134) или алопуринол (300 mg веднъж дневно [n=258] при пациенти с изходен серумен креатинин ≤1,5 mg/dl или 100 mg веднъж дневно [n=10] при пациенти с изходен серумен креатинин ≥1,5 mg/dl и ≤2,0 mg/dl). Двеста и четиридесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчваната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

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

FACT проучване: Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (FACT) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, 52-седмично проучване. Седемстотин и шестдесет (760) пациенти са рандомизирани: фебуксостад 80 mg веднъж дневно (n=256), фебуксостад 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 фебуксостад 80 mg и фебуксостад 120 mg веднъж дневно срещу рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg, понижавайки и поддържайки sUA под 6 mg/dl (357 μmol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите от първичните крайни точки за ефикасност:

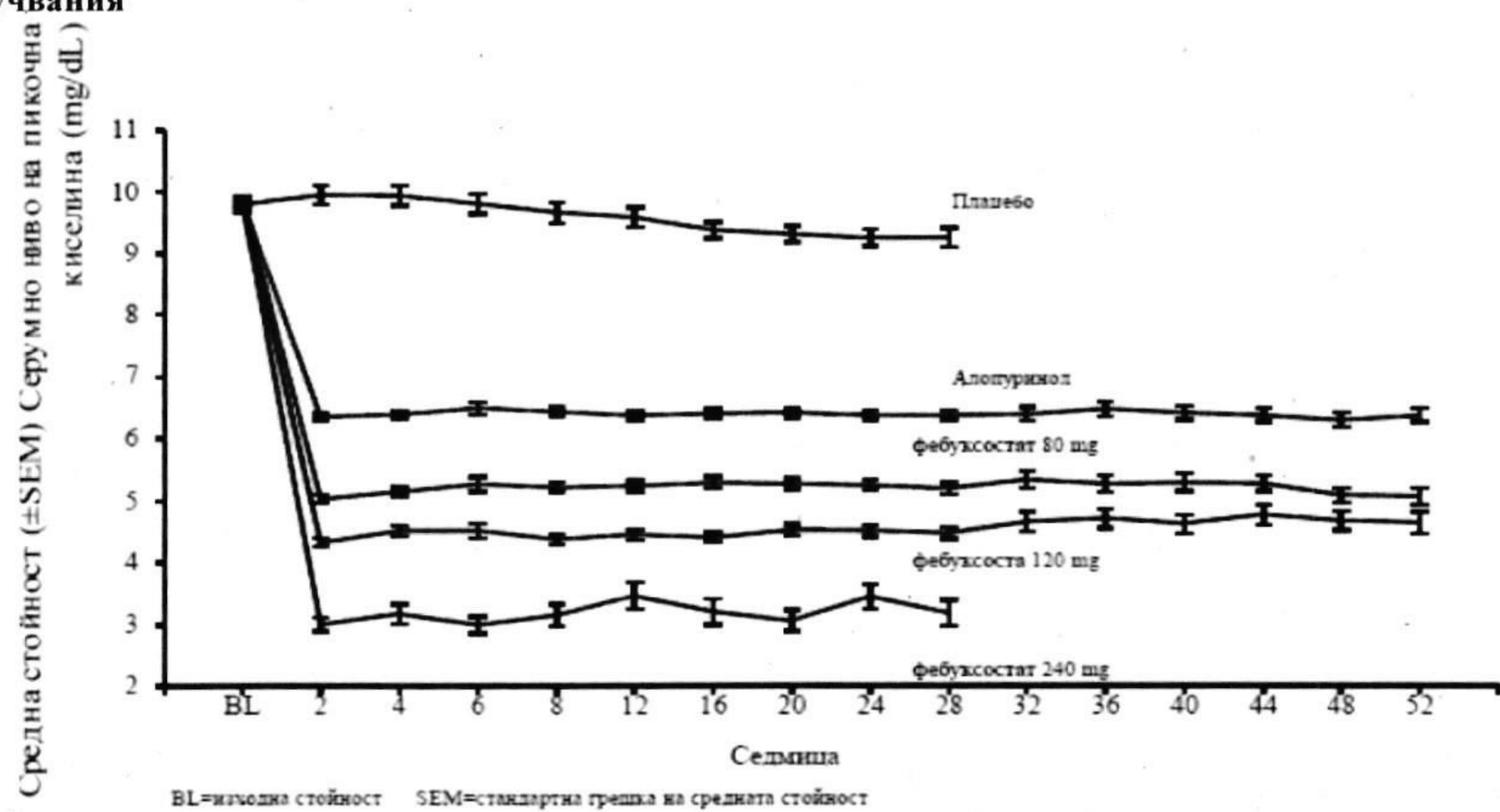
Таблица 2: Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина < 6 mg/dl (<357 μmol/l)
Последни 3 месечни визити

Проучване	Фебуксостад 80 mg веднъж дневно	Фебуксостад 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 результати	51%* (n=517)	63%*, (n=519)	22% (n=519)

1 резултати при хора, получаващи или 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със серумен креатинин >1,5 и ≤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 фебуксостад да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до < 6 mg/dl (<357 μmol/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 < 2,0 mg/dl получават доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от



268 при проучването APEX). 240 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 (2269) пациента са рандомизирани на: фебуксостад 40 mg веднъж дневно (n=757), фебуксостад 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.

Дялът пациенти със серумни нива на пикочна киселина < 6,0 mg/dl (357 μmol/L) при последното посещение е съответно 45% за 40 mg фебуксостат, 67% за фебуксостат 80 mg и 42% за алупуринол 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 ≤2,0 mg/dl). При хора с бъбречно увреждане, рандомизирани на алопуринол, пределната доза е 100 mg веднъж дневно. фебуксостад 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 понижение 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 на пациенти с sUA ≥ 10 mg/dl:

Приблизително 40% от пациентите (обединени от APEX и FACT) имат изходна стойност sUA of ≥ 10 mg/dl. В тази подгрупа фебуксостад достига първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 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 mg/100 mg веднъж дневно и 0% в групата на плацебо.

В проучването CONFIRMS дялът на пациентите, които достигат до първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl при последното посещение) за пациенти с начални 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) и 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 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 постпрофилактичния



седмици от проучването (седмица 24-28) се наблюдават при 15% (фебуксостат 80, 120 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 подагролните пристъпи от 8 до 52 седмица). Подагрени 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 (APEX и FACT проучвания) е числено по-ниско в групите, 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 ≥ 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 подагрени 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 подагрени пристъпи в групите на фебуксостат 80 mg и 40 mg.

Дългосрочни, отворени, разширени проучвания

Проучване EXCEL (C02-021): проучването EXCEL е три-годишно 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 1086 пациенти: фебуксостад 80 mg веднъж дневно (n=649), фебуксостад 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 serumни нива на пикочната киселина >6,0 mg/dl отпадат. Serumните 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 serumни нива на пикочната киселина <6 mg/dl на 36 месец).

Тригодишни данни показват намаляване на честотата на подагрени 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.

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 serumни нива на пикочната киселина <6 mg/dl, а при 38% от пациентите се изисква коригиране на дозата за постигане на стабилна крайна доза.

Дялът пациенти със serumни нива на пикочната киселина <6 mg/dl (357 μmol/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 ($>5,5 \mu\text{U}/\text{ml}$) 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

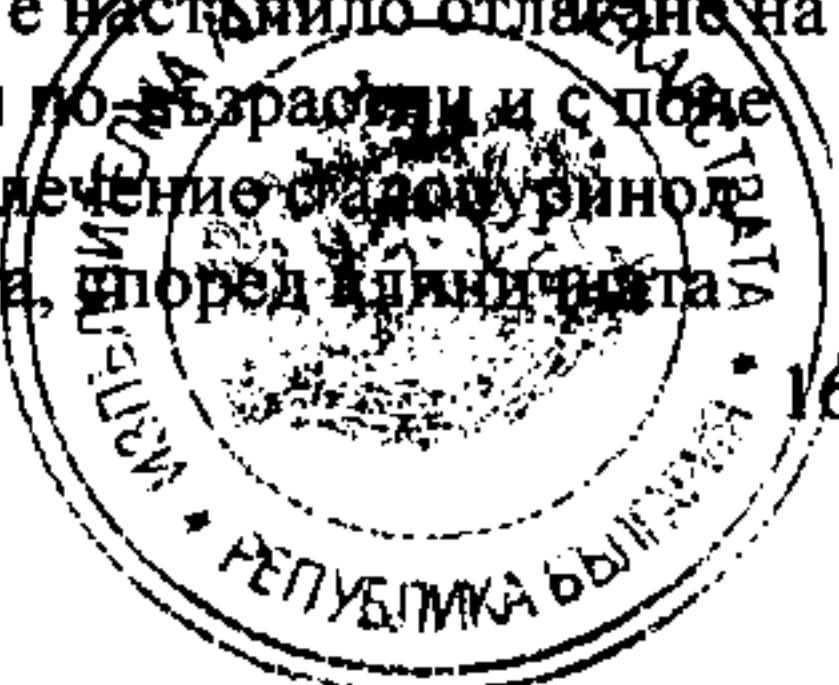
Проучването CARES е многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо неинфериорно изпитване, което сравнява сърдечносъдовите резултати при фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с подагра и анамнеза за значими сърдечносъдови заболявания, включително инфаркт на миокарда, хоспитализация поради нестабилна ангина, процедура по коронарна или мозъчна реваскуларизация, 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 бъбреchnата функция), а дозата алопуринол се титрира на стъпки по 100 mg от 300 до 600 mg при пациенти с нормална бъбреchnа функция или бъбреchnо увреждане в лека степен и от 200 до 400 mg при пациенти с бъбреchnо 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 реваскуларизация.

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-сяято 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 повисока 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 сърдечносъдова 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 с поне един сърдечносъдов рисков фактор). Подходящите пациенти са получили лечение с алопуринол преди рандомизацията и при необходимост са направени корекции в дозата, според крайната точка.



оценка, препоръките на EULAR и одобрената дозировка. В края на въвеждащата фаза пациентите, приемащи алопуринол с ниво на sUA от $<0,36 \text{ mmol/l} (<6 \text{ mg/dl})$ 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 (APTC), която включва: i) хоспитализация за нефатален инфаркт на миокарда/остър коронарен синдром с положителни биомаркери (OKC); 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 OKC 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); $p=0,202$.

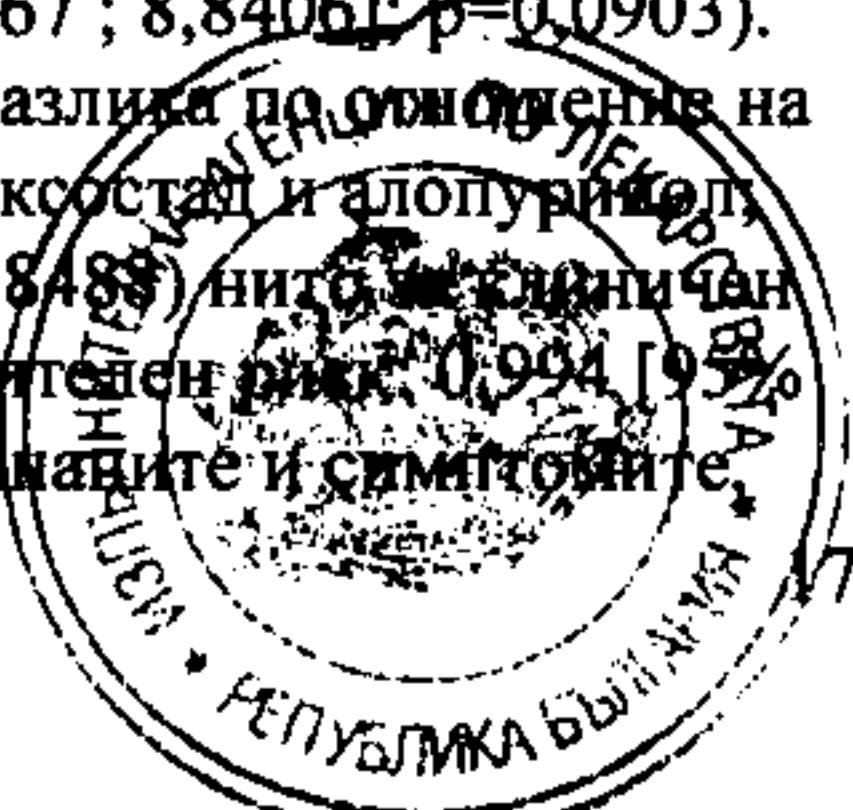
Лечението с фебуксостат не е свързано с увеличаване на смъртността поради сърдечносъдови причини или смърт по всякакви причини, като цяло или в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или OKC на изходното ниво. Като цяло се наблюдават по-малко смъртни случаи в групата с фебуксостат (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.

Тумор-лизис синдром

Ефикасността и безопасността на фебуксостад за превенция и лечение на тумор-лизис синдром са демонстрирани в проучването FLORENCE (FLO-01). Фебуксостад показва по-добра и по-бърза активност за понижаване на пикочната киселина, в сравнение с алопурионол. FLORENCE е рандомизирано (1:1), двойно-сляпо, основно изследване фаза 3, сравняващо фебуксостад 120 mg веднъж дневно с алопуринол 200 до 600 mg дневно (средна дневна доза алопуринол [\pm стандартно отклонение]: $349,7 \pm 112,90 \text{ mg}$) по отношение на контрола на серумните нива на пикочна киселина. Подходящи пациенти с 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 съществено по-ниска при лечение с фебуксостад ($514,0 \pm 225,71$ спрямо $708,0 \pm 234,42$; разлика според метода на най-малките квадрати: $-196,794$ [95% доверителен интервал: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Освен това, средното серумно ниво на пикочна киселина е съществено по-ниско при лечение с фебуксостад през първите 24 часа от лечението и във всяка една от последващите времеви точки. Не се изявява съществена разлика в средната промяна на серумния креатинин (%) между фебуксостад и алопуринол ($-0,83 \pm 26,98$ спрямо $-4,92 \pm 16,70$ съответно; разлика според метода на най-малките квадрати: $4,0970$ [95% доверителен интервал: $-0,6467$; $8,8406$]; $p=0,0903$). По отношение на вторичните крайни точки, не е открита съществена разлика по отношение на честотата на лабораторен ТЛС (съответно 8,1% и 9,2% в рамената на фебуксостад и алопуринол; относителен рисков: $0,994$ [95% доверителен интервал: $0,9691$; $1,0199$]; $p=1,0000$). Общата честота на признаките и симптомите



изявени по време на лечението, и нежеланите реакции е 67,6% спрямо 64,7% и 6,4% спрямо 6,4%, съответно при лечение с фебуксостад и алопуринол.

В проучването FLORENCE, фебуксостад 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 фебуксостад с расбуриказа.

Ефикасността и безопасността на фебуксостат не са установени при пациенти с оствър 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 Фебустад 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 μ g/ml и 5,0-5,3 μ 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, Фебустад 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 глюкуронилтрансферазната (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 14C-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 фебуксостад 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ в групата с нормална бъбречна функция до 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 фебуксостад 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 фебуксостад при хора в старческа възраст, в сравнение с по-млади здрави хора.

Пол

След многократно перорално прилагане на Фебустад, C_{max} и AUC са съответно 24% и 12% повисоки 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 5.3).

Карциногенеза, 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, надвишаващи приблизително 11 пъти експозицията при хора. Няма значимо увеличение на друг тип тумор нито при мъжките, нито при женските мишки или ~~плъхове~~ ^{женски} находки се считат за последствие от видово специфичния пуринов метаболизъм ~~настъпва~~ ^{настъпва} в урината, и без значение за клиничната употреба.



Стандартен набор 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 поколението 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

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Магнезиев алуминометасиликат

Коповидон (К)

Кросповидон (тип А)

Колоиден, хидратиран силициев диоксид

Таблетна обвивка:

Opadry II, жъlt:

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистери:

2 години

HDPE опаковка за таблетки:

Неотворена опаковка: 2 години

След първо отваряне: 28 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Фебустад е опакован в Al/Al блистери със сушител, съдържащи 14, 28, 30, 84 и 98 филмирани таблетки.

Фебустад е опакован в опаковка за таблетки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със сушител и със защитена от деца капачка, съдържащи 100 и 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20180196

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

Дата на първо разрешаване: 24.07.2018

Дата на последно подновяване: 03.08.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2024

