КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20180101102
Разрешение № BG/MA/MP-57172-3
14-06-2022
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фебуксостат Тева 80 mg филмирани таблетки
Febuxostat Teva 80 mg film-coated tablets

Фебуксостат Тева 120 mg филмирани таблетки
Febuxostat Teva 120 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фебуксостат Тева 80 mg:
Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg фебуксостат (*febuxostat*) (като фебуксостат хемихидрат) (*as febuxostat hemihydrate).*

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка филмирана таблетка съдържа 107,09 mg лактоза (като монохидрат).

Фебуксостат Тева 120 mg:
Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (*febuxostat*) (като фебуксостат хемихидрат) (*as febuxostat hemihydrate).*

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка филмирана таблетка съдържа 160,63 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Фебуксостат Тева 80 mg:
Жълти, двойноизпъкнали, продълговати филмирани таблетки, маркирани с "A275" от едната страна и "80" от другата. Размерите на таблетката са 16 mm x 7 mm.

Фебуксостат Тева 120 mg:
Жълти, двойноизпъкнали, продълговати филмирани таблетки, маркирани със "A265"от едната страна и "120" от другата. Размерите на таблетката са 19 mm x 8,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Фебуксостат Тева 120 mg филмирани таблетки е показан за предотвратяването и лечението на хиперурикемия при възрастни пациенти, провеждащи химиотерапия по повод малигнени хематологични заболявания с умерен или висок риск от синдром на туморен разпад (СТР).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220812

Фебуксостат Тева е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Подагра: Препоръчителната перорална доза Фебуксостат Тева е 80 mg веднъж дневно, независимо от приема на храна. Ако след 2-4 седмици пикочната киселина в серума е > 6 mg/dl (357 µmol/l), може да се обмисли прилагане на Фебуксостат Тева 120 mg веднъж дневно.

Фебуксостат Тева 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 µmol/l).

Препоръчва се профилактика на подагрозен пристъп от поне 6 месеца (вж. точка 4.4).

Синдром на туморен разпад: Препоръчителната перорална доза Фебуксостат Тева е 120 mg веднъж дневно, независимо от приема на храна.
Фебуксостат Тева трябва да започне два дни преди началото на цитотоксичната терапия и да продължи минимум 7 дни; въпреки това лечението може да бъде удължено до 9 дни в зависимост от продължителността на химиотерапията, както и според клиничната преценка.

Старческа възраст
При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата (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.
При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не е необходимо адаптиране на дозата.

Чернодробно увреждане
При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) ефикасността и безопасността на фебуксостат не са проучвани.
Подагра: При пациенти с леко чернодробно увреждане препоръчителната доза е 80 mg. При пациенти с умерено чернодробно увреждане информацията е ограничена.

Синдром на туморен разпад: в пилотното изпитване фаза III (FLORENCE) само лица с тежка чернодробна недостатъчност са изключени от участие в изпитването. При включените пациенти не се е наложила корекция на дозата въз основа на чернодробната функция.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на фебуксостат при деца под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.
Фебуксостат Тева трябва да се приема перорално 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 20220512

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания
Лечение на хронична хиперурикемия
Лечение с фебуксостат трябва да се избягва при пациенти с предшестващи значими сърдечносъдови заболявания (напр. инфаркт на миокарда, инсулт или нестабилна стенокардия), освен ако не са подходящи никакви други терапевтични възможности. Значително по-висока честота на докладвани от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития (определени крайни точки от Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC), включително сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт) са наблюдавани в общата група на фебуксостат, в сравнение с групата на алопуринол, в проучванията APEX и FACT (1,3 спрямо 0,3 събития за 100 пациентогодини (ПГ)), но не и в проучването CONFIRMS (вж. точка 5.1 за подробна информация относно проучванията). Честотата на докладваните от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития в комбинираните проучвания Фаза 3 (APEX, FACT и CONFIRMS проучвания) е 0,7 спрямо 0,6 събития за 100 ПГ. В дългосрочни продължения на проучванията, честотата на АРТС събития, докладвани от изследователите, е съответно 1,2 и 0,6 събития за 100 ПГ за фебуксостат и алопуринол. Не са открити статистически значими разлики и не е установена причинно-следствена връзка с фебуксостат. Сред тези пациенти, установени рискови фактори са анамнеза за заболявания като атеросклеротична болест и/или миокарден инфаркт или застойна сърдечна недостатъчност. В постмаркетинговото изпитване CARES (вж. точка 5.1 за подробни характеристики на проучването) честотата на големите нежелани сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular event, MACE) е подобна при фебуксостат спрямо пациентите, лекувани с алопуринол (HR (съотношение на риска) 1,03; 95% CI (доверителен интервал) 0,87-1,23), но се наблюдава по-висока честота на сърдечносъдови смъртни случаи (4,3% спрямо 3,2% от пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73).

Превенция и лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от СТР
Пациенти, подложени на химиотерапия поради хематологични злокачествени заболявания, при които има междинен или висок риск от синдром на туморен разпад, които се лекуват с фебуксостат трябва да бъдат подложени на сърдечен мониторинг според клиничните препоръки.

Алергия към лекарствения продукт/свръхчувствителност
По време на постмаркетинговия опит са получени редки съобщения за 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. В някои случаи тежките реакции на свръхчувствителност, включително лекарствената реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) са свързани 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 свързвано с по-добра прогноза. Ако пациент е получил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, при този пациент лечението с фебуксостат не трябва да се възобновява отново.

Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)
Лечението с фебуксостат не трябва да се започва преди острата подагрозна криза да е напълно отзвучала. Подагрозни пристъпи могат да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220512

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 НСПВС или колхицин (вж. точка 4.2).
Ако настъпи подагрозен пристъп по време на лечение с фебуксостат, лечението не трябва да се преустановява. Едновременно с това подагрозният пристъп трябва да се овладее по начин, който е подходящ за отделния пациент. Продължителното лечение с фебуксостат намалява честотата и интензитета на подагрозните пристъпи.

Отлагане на ксантин
При пациенти, при които скоростта на образуване на урати се увеличава значително (напр. при лечение на злокачествено заболяване, синдром на Lesch-Nyhan) абсолютната концентрация на ксантин в урината в редки случаи може да се повиши достатъчно, за да последва отлагане в пикочните пътища. Това не се наблюдава в пилотното клинично проучване с фебуксостат при синдрома на туморен разпад. 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 то тежка токсичност. Не са извършвани проучвания за взаимодействия при хора. Когато комбинацията не може да се избегне се препоръчва намаляване на дозите на меркаптопурин/азатиоприн. Въз основа на моделиране и симулационен анализ на данни от предклинично проучване при плъхове, при едновременното приложение с фебуксостат, дозата 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).

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
При едновременното приложение на 80 mg фебуксостат и еднократна доза от 400 mg теофилин при здрави индивиди не са установени никакви фармакокинетични взаимодействия (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 при пациенти, лекувани с фебуксостат са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални изследвания (5,0%). Преди започване на терапия с фебуксостат и периодично след това се препоръчва изследване на чернодробната функция, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

Заболявания на щитовидната жлеза
Повишени стойности на TSH (>5,5 μIU/ml) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5%) при дългосрочни открити разширени проучвания. Изисква се повишено внимание, когато фебуксостат се употребява при пациенти с нарушена функция на щитовидната жлеза (вж. точка 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220512

Помощни вещества

Лактоза
Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен 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 филмирана 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 върху инхибирането на ксантиноксидазата (КО) едновременната им употреба не се препоръчва. Инхибирането на КО от фебуксостат може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на тези лекарства, което води до токсичност. При хора не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с лекарства (освен теофилин), които се метаболизират от КО. Моделиране и симулационен анализ на данни от предклинично проучване при плъхове показват, че в случай на едновременно приложение с фебуксостат, дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва да се понижи до 20% или по-малко от предходната предписана доза (вж. точки 4.4 и 5.3).

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с друга цитотоксична химиотерапия. Няма данни относно безопасността на фебуксостат по време на цитотоксична терапия.
В основното проучване за синдром на туморен разрад фебуксостат в доза от 120 mg дневно е приложен на пациенти, подложени на няколко химиотерапевтични схеми, включително моноклонални антитела. Въпреки това, по време на това проучване не са проучени лекарствените взаимодействията и взаимодействията лекарство-заболяване. Ето защо не могат да се изключат възможни взаимодействия с едновременно прилагано цитотоксично лекарство.

Розиглитазон/CYP2C8 субстрати
Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2C8 *in vitro*. В проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на 120 mg фебуксостат еднократно дневно с 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 при едновременното приложение на фебуксостат с розиглитазон или други CYP2C8 субстрати да се 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 предизвика повишение на циркулиращите нива на теофилин, както е съобщено при други инхибитори на КО. Резултатите от проучването показват, че едновременното приложение на 80 mg фебуксостат 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 трансферазните (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробенецид, теоретично биха могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави индивиди едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg два пъти дневно, е свързана с повишена експозиция на фебуксостат (Cmax 28%, AUC 41% и t1/2 26%). В клинични

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220512

проучвания, употребата на напроксен или други НСПВС/Cox-2 инхибитори не е свързана с клинично значимо увеличаване на нежеланите събития.

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 мощен 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. 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*. В проучване при здрави индивиди, 120 mg фебуксостат веднъж дневно е довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамина - CYP2D6 субстрат, което показва 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 за тези съединения.

Антиациди
Установено е, че едновременното приемане на антиацид, съдържащ магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид забавя абсорбцията на фебуксостат (приблизително 1 час) и предизвиква 32% намаление на Cmax, 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 плода/новороденото дете. Проучванията върху животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене
Не е известно дали фебуксостат се екскретира в кърмата при хора. Проучвания върху животни показват екскреция на това активно вещество в кърмата и нарушено развитие на кърмените новородени. Не може да се изключи риска за кърмачето. Фебуксостат не трябва да се употребява по време на кърмене.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220512

Фертилитет
Репродуктивни проучвания при животни с до 48 mg/kg/ден не показват дозозависими 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 се съобщава за поява на 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 напълно, че фебуксостат няма да повлияе неблагоприятно извършването им.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4 072 пациенти, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg) и при постмаркетинговия опит при пациенти с подагра са подагрозни пристъпи, патологична чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, обрив и оток. Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки до умерени по тежест. Редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които свързани със системни симптоми и редки събития на внезапна сърдечна смърт са наблюдавани по време на постмаркетинговия опит.

Табличен списък на нежеланите реакции
Чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100) и редки (≥1/10 000 до <1/1 000) нежелани реакции, възникнали при пациенти на лечение с фебуксостат са изброени по-долу.

Честотата се основава на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит при пациенти с подагра.

При всяко групиране по честота 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 и постмаркетингов опит при пациенти с подагра

Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза*
Нарушения на имунната система	Редки Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Ендокринни нарушения	Нечести Повишение на тиреоид-стимулиращия хормон в кръвта
Нарушения на очите	Редки Замъглено зрение
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести*** Пристъпи на подагра Нечести Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишено тегло Редки Намалено тегло, повишен апетит, анорексия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220518

Психични нарушения	Нечести Намалено либидо, инсомния Редки Нервност
Нарушения на нервната система	Чести Главоболие Нечести Замаяност, парестезия, хемипареза, сомнолентност, променен вкус, хипоестезия, хипосмия
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ, Левокамерен бедрен блок (вж. точка Синдром на туморен разпад), синусова тахикардия (вж. точка Синдром на туморен разпад) Редки Внезапна сърдечна смърт*
Съдови нарушения	Нечести Хипертония, зачервяване, горещи вълни, кръвоизлив (вж. точка Синдром на туморен разпад)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести Диспнея, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести Диария**, гадене Нечести: Абдоминална болка, абдоминална дистензия, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, констипация, чести изхождания, флатуленция, стомашно-чревен дискомфорт Редки Панкреатит, афти в устата
Хепатобилиарни нарушения	Чести Отклонения в чернодробната функция** Нечести Холелитиаза Редки Хепатит, жълтеница, чернодробно увреждане*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Обрив (вкл. различни видове обрив, съобщавани с ниска честота, вж. по-долу) Нечести Дерматит, уртикария, пруритус, промяна в цвета на кожата, кожни лезии, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив Редки Токсична епидермална некролиза*, синдром на Stevens-Johnson*, ангиоедем*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*, генерализиран обрив (сериозен)*, ексфолиативна еритема, фоликуларен обрив, везикуларен обрив,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • РЕГ.20220512

	пустулозен обрив, сърбящ обрив*, еритематозен обрив, морбилиформен обрив, алопеция, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести Артралгия, артрит, миалгия, мускулноскелетни болки, мускулна слабост, мускулни спазми, мускулно стягане, бурсит Редки Рабдомиолиза*, скованост на ставите, мускулно-скелетна скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия Редки Тубулоинтерстициален нефрит*, спешни микции
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Нечести Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Оток Нечести Умора, болка в гърдите, дискомфорт в областта на гърдите Редки Жажда
Изследвания	Нечести Повишена амилаза в кръвта, намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити, намален брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, намален хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта Редки Повишена глюкоза в кръвта, удължено активирано парциално тромбопластиново време, намален брой еритроцити, повишена алкална фосфатаза, повишена креатин фосфокиназа в кръвта*

* Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

** Спешно лечение на неинфекциозна диария и отклонения в чернодробните функционални изследвания 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.

Описание на избрани нежелани реакции

При постмаркетинговия опит са наблюдавани 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 обширен макулопапулозен обрив, генерализирани или ексфолиативни обриви, язвени лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и еозинофилия и единично или множествено органно засягане на черния

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220518

дроб и 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 с времето. Профилактиката на подагрозни пристъпи е препоръчителна (вж. точка 4.2 и 4.4)

Синдром на туморен разпад
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 за хематологични злокачествени заболявания и среден до висок риск от СТР), само 22 (6,4%) пациенти общо са получили нежелани реакции, а именно 11 (6,4%) пациенти във всяка лечебна група. По-голямата част от нежеланите реакции са или леки или умерени.

Като цяло, в проучването FLORENCE не е отбелязана особена разлика относно безопасността в допълнение към предишния опит с фебуксостат при подагра, с изключение на следните три нежелани реакции (изброени по-горе в таблица 1).

Сърдечни нарушения:
Нечести: ляв бедрен блок, синусова тахикардия

Съдови нарушения:
Нечести: кръвоизлив

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: Антиподагрозни продукти, продукти инхибиращи образуването на пикочна киселина, АТС код: М04АА03

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 20220512

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, непуринов 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 фебуксостат е доказана в 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 серумните нива на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEX и FACT е съотношението на пациентите, чиито 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 фебуксостат, първичната крайна точка за ефикасност е процентът 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 за ефикасност на фебуксостат (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) (APEX) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, 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 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 препоръчителната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

Проучването APEX показва статистически значимо превъзходство както на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg веднъж дневно и фебуксостат 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: Контролирано проучване на фебуксостат и алопуринол (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (FACT) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, 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 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:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • НЕПУБЛИКУВАНА • 20120512

Таблица 2

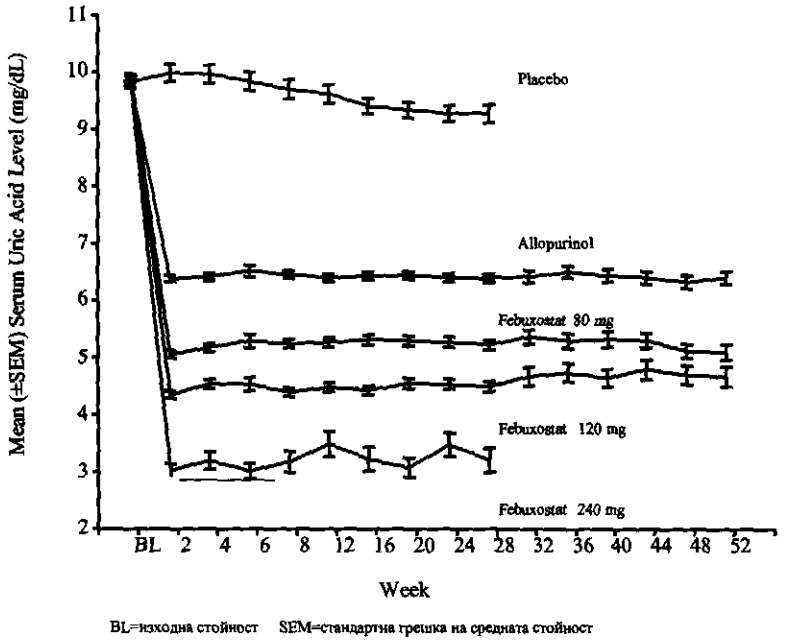
Процент на пациентите със серумни нива на пикочна киселина <6,0 mg/dl (<357 µmol/l) Последни 3 месечни визити

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

[1] резултатите 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 фебуксостат да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до <6,0 mg/dl (357 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



BL=изходна стойност SEM=стандартна грешка на средната стойност

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 препоръчителна 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) пациента са рандомизирани на: фебуксостат 40 mg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 2022067

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.
Процентът 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 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 ≤ 2,0 mg/dl). При индивиди 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 и показва, че фебуксостат е сигнификантно по-ефективен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6 mg/dl в сравнение с алопуринол 300 mg/200 mg при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65% от проучваните пациенти).

Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с sUA ≥ 10 mg/dl
Приблизително 40% от пациентите (обединени от APEX и FACT) имат изходна стойност на sUA ≥ 10 mg/dl. В тази подгрупа фебуксостат достига първичната крайна точка за ефикасност (sUA < 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 процентът на пациентите, които достигат първичната крайна точка за ефикасност (sUA < 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 седмица 8 и седмица 28. Подагрозни пристъпи през последните 4 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 в сравнение с 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 седмица 8-52). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6-8% (фебуксостат 80 mg, 120 mg) и 11% (алопуринол 300 mg) от лицата.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20220518

Делът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (APEX и FACT проучвания) е числено по-нисък 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 в серума ≥6,0 mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали Седмица 20 - Седмица 24 до Седмица 49 - 52).

По време на проучването CONFIRMS, процентът пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи (ден 1 на месец 6) е 31% и 25% съответно за групите на 80 mg фебуксостат и алопуринол. Не се наблюдава разлика в съотношението пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи между групите на 80 mg и 40 mg фебуксостат.

Дългосрочни, открити, разширени проучвания
Проучване EXCEL (C02-021): проучването EXCEL е три-годишно фаза 3, открито, 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: 80 mg фебуксостат веднъж дневно (n=649), 120 mg фебуксостат веднъж дневно (n=292) или 300/100 mg алопуринол 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 80 mg и 120 mg фебуксостат са със серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl на 36 месец).

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

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

Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно, фаза 2, открито, 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 адаптиране 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.

Процентът пациенти със серумни нива на пикочната киселина <6,0 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 на чернодробните функционални изследвания 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 µIU/ml) са наблюдавани при пациенти на дългосрочно лечение с фебуксостат (5,5%) и пациенти на алопуринол (5,8%) при дългосрочни открити разширени проучвания (вж. точка 4.4).

Постмаркетингови дългосрочни проучвания
Проучването CARES е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо неинферирано 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 стенокардия, процедура по коронарна или мозъчна реваскуларизация, инсулт, хоспитализация по повод транзиторна исхемична атака,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 стенокардия 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-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=3 098) и 719 дни в групата на алопуринол (n=3 092). 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 0,87-1,23).
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.

Синдром на туморен разпад

Ефикасността и безопасността на фебуксостат за превенция и лечение на синдром на туморен разпад са демонстрирани в проучването FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат показва по-добро и по-бързо действие за понижаване на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. FLORENCE е рандомизирано (1:1), двойно-сляпо, основно изследване фаза 3, сравняващо 120 mg фебуксостат веднъж дневно с 200 до 600 mg алопуринол дневно (средна дневна доза алопуринол [± стандартно отклонение]: 349,7 ± 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 sUA_{1-8}) 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 синдром на туморен разпад. Средната AUC sUA1-8 (mgxh/dl) е сигнификантно по-ниска при лечение с фебуксостат (514,0 ± 225,71 спрямо 708,0 ± 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 сигнификантно по-ниско при лечение с фебуксостат през първите 24 часа от лечението и във всяка една от последващите времеви точки. Не се наблюдава сигнификантна разлика в средната промяна на серумния креатинин (%) между фебуксостат и алопуринол (-0,83±26,98 спрямо 4,92±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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * ОДОБРЕНИЕ 20220512

не е открита сигнификантна разлика по отношение на честотата на лабораторен СТР (съответно 8,1% и 9,2% в ръката на фебуксостат и алопуринол; относителен риск: 0,875 [95% доверителен интервал: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) нито за клиничен СТР (съответно 1,7% и 1,2% в ръката на фебуксостат и алопуринол; относителен риск: 0,994 [95% доверителен интервал: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Общата честота на признаците и симптомите, изявени по време на лечението и на 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 СТР, напр. при пациенти, които се лекуват неуспешно с други уратопонижаващи терапии.

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави хора, максималните плазмени концентрации (Cmax) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на фебуксостат се увеличават пропорционално на дозата след еднократно и многократно прилагане на дози от 10 mg до 120 mg. При дози между 120 mg и 300 mg, се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата увеличение на AUC за фебуксостат. Няма значително кумулиране при прилагане на дози от 10 mg до 240 mg на всеки 24 часа. Фебуксостат има привиден среден терминален елиминационен полуживот (t1/2) около 5 до 8 часа.

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

Абсорбция
Фебуксостат се абсорбира бързо (t_{max} от 1,0-1,5 h) и добре (най-малко 84%). След еднократно или многократно перорално приложение на 80 и 120 mg един път дневно, съответно Cmax е приблизително 2,8-3,2 µg/ml и 5,0-5,3 µg/ml. Абсолютната бионаличност на фебуксостат под формата на таблетки не е проучена.

След многократно перорално приложение на 80 mg един път дневно или еднократна доза от 120 mg с храна, богата на мазнини, има 49% и 38% понижение на Cmax 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 приема на храна.

Разпределение
Привидният обем на разпределение в стационарно състояние (Vss/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% (предимно 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 *посредством* уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазната (УДФГТ) ензимна система и оксидиране *чрез* цитохром P450 (CYP) системата. Установени са четири фармакологично активни хидроксил метаболита, три от които се намират в плазмата при хора. *In vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че тези оксидативни метаболити са образуват главно от CYP1A1,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 перорално приложение на доза от 80 mg ^{14}C-белязан фебуксостат, приблизително 49% от дозата се открива 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 приложение на 80 mg фебуксостат при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане, Cmax на фебуксостат не се променя в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Средната обща AUC на фебуксостат се увеличава приблизително с 1,8-пъти от 7,5 μg.h/ml в групата с нормална бъбречна функция до 13,2 μg.h/ml в групата с тежко нарушена бъбречна функция. Cmax и AUC на активните метаболити се увеличава съответно до 2- и 4-пъти. Независимо от това, не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане
След многократно перорално приложение на 80 mg фебуксостат при пациенти с леко (Child-Pugh клас A) или умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане, Cmax и AUC на фебуксостат и на неговите метаболити не се променят значимо, в сравнение с това на индивиди с нормална чернодробна функция. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (ChildPugh клас C).

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

Пол
След многократно перорално приложение на фебуксостат, Cmax и AUC са съответно 24% и 12% по-високи при жени, отколкото при мъже. Обаче, коригираните спрямо теглото Cmax 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 4.4 и 4.5).

Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета
При плъхове от мъжки пол е установено статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходноклетъчен папилом и карцином) свързано само с ксантинови камъни в групата на високи дози, надвишаващи приблизително 11 пъти експозицията при хора. Няма статистически значимо увеличение на някакъв друг вид тумор нито при мъжките, нито при женските мишки или плъхове. Тези находки се считат за последствие от видово специфичната пуринов метаболизъм и състава на урината, и са без значение за клиничната употреба.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
20220512

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 способност на плъхове от мъжки и женски пол.

Няма данни за увреждане на фертилитета, тератогенни ефекти или увреждане на плода, 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 експозиция надвишаваща приблизително 4,3 пъти тази при хора. Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове, при приблизително 4,3 пъти експозицията при хора 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
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Таблетно покритие
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Al блистери
PVC/PCTFE/PVC/Al блистери
HDPE бутилки с LDPE капачка и сушител (HDPE кутийка, съдържаща силикагел).
10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 42, 42 x 1, 56, 56 x 1, 84, 84 x 1, 98, 98 x 1, 100, 120 x 1 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фебуксостат Тева 80 mg - рег. № 20180101
Фебуксостат Тева 120 mg - рег. № 20180102

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

Дата на първо разрешаване: 25.04.2018 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *