

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170281/82
Разрешение №	62281-2, 21-04-2023
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Друнилер 80 mg филмирани таблетки  
Друнилер 120 mg филмирани таблетки

Druniler 80 mg film-coated tablets  
Druniler 120 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Друнилер 80 mg филмирани таблетки:*

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 72,68 mg лактоза (като монохидрат).

*Друнилер 120 mg филмирани таблетки:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (febuxostat) (като хемихидрат) (as hemihydrate).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 109,01 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

*80 mg:*

Бледожълти до жълти продълговати филмирани таблетки, с гравирани надпис "80" от едната страна и без надпис от другата, с размер 16,5 mm x 7,0 mm

*120 mg:*

Бледожълти до жълти продълговати филмирани таблетки, с гравирани надпис "120" от едната страна и без надпис от другата, с размер 18,5 mm x 9,0 mm

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Друнилер 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).

*120 mg:*



Друнилер е показан за превенция и лечение на хиперурикемия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания с умерен до висок риск от синдром на туморен лизис (СТЛ).

Друнилер е показан при възрастни.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

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

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

### 120 mg:

**Синдром на туморен лизис:** препоръчителната перорална доза Друнилер е 120 mg веднъж дневно, независимо от храната.

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

### *Старческа възраст*

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Ефикасността и безопасността при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ , вж. точка 5.2) не 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 (клас C по Child Pugh) не са проучвани.

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

### 120 mg:

**Синдром на туморен лизис:** в основно изпитване (FLORENCE) фаза 3, само участници с тежка чернодробна недостатъчност са изключени от участие в изпитването. Не се изисква адаптиране на дозата при включените пациенти въз основа на чернодробната функция.

### *Педиатрична популация*

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

### Начин на приложение



Перорално приложение.

Друнилер 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 предходни сърдечно-съдови заболявания (напр. инфаркт на миокарда, инсулт или нестабилна стенокардия), по време на разработването на продукта и в пострегистрационно проучване (CARES) са наблюдавани по-голям брой фатални сърдечно-съдови събития с фебуксостат в сравнение с алопуринол.

Въпреки това, в последващо пострегистрационно проучване (FAST), фебуксостат показва не по-малка честота от алопуринол както на фатални, така и на нефатални сърдечно-съдови събития.

Лечението на тази група пациенти трябва да се извършва с повишено внимание и да се проследява редовно. За повече подробности относно сърдечно-съдовата безопасност на фебуксостат вижте точка 4.8 и точка 5.1.

##### 120 mg:

##### Профилактика и лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от СТЛ

Пациентите, които са подложени на химиотерапия поради злокачествени хематологични заболявания при среден до висок риск от синдром на туморен лизис, лекувани с Друнилер, 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 развил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, лечението с фебуксостат не трябва никога да бъде започвано отново при този пациент.

#### *Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)*

Лечението с фебуксостат не трябва да се започва преди острата подагрозна криза да е напълно отзвучала. Подагрозни пристъпи могат да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от тъканните депа (вж. точка 4.8 и 5.1). При



започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъпа с 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 повишена скорост на образуване на урати (напр. злокачествено заболяване и неговото лечение, синдром на Lesch-Nyhan) абсолютната концентрация на ксантин в урината може, в редки случаи, да се повиши достатъчно и да доведе до отлагане в пикочните пътища.

#### 120 mg:

Това не е наблюдавано в основното клинично проучване с фебуксостат при синдром на туморен лизис.

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 инхибиране на ксантиноксидазата от фебуксостат може да предизвика повишени плазмени концентрации на меркаптопурин/азатиоприн, които могат да доведат до тежка токсичност.

Когато комбинацията не може да бъде избегната се препоръчва намаляване на дозата на меркаптопурин/азатиоприн до 20% или по-малко от предписаната преди това доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точки 4.5 и 5.3).

Пациентите трябва да се мониторират внимателно и дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва да се определи в последствие, в зависимост от оценката на терапевтичния отговор и настъпването на евентуални токсични ефекти.

#### *Трансплантирани пациенти*

Поради липсата на опит при трансплантирани пациенти, не се препоръчва употребата на фебуксостат при такива лица (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).

#### *Заболявания на щитовидната жлеза*

Повишени стойности на TSH (>5,5  $\mu$ IU/ml) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5%) при дългосрочни отворени разширени проучвания. Налага се повишено внимание, когато фебуксостат се прилага при пациенти с нарушена функция на щитовидната жлеза (вж. точка 5.1).

#### *Друнилер съдържа лактоза*



Таблетките фебуксостат съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### *Друнилер съдържа натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### *Меркаптопурин/азатиоприн*

Въз основа на механизма на действие на фебуксостат, инхибиране на ксантин оксигеназа (КО), не се препоръчва 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 предписаната преди това доза (вж. точки 4.4 и 5.3). Адекватността на предложената корекция на дозата, която се основава на анализ на моделирането и симулацията от предклинични данни при плъхове, се потвърждава от резултатите от клинично проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, получаващи азатиоприн 100 mg самостоятелно и намалена доза азатиоприн (25 mg) в комбинация с фебуксостат (40 или 120 mg).

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

**80 mg:** Няма данни относно безопасността на фебуксостат по време на друга цитотоксична терапия.

**120 mg:** В основно клинично изпитване при синдром на туморен лизис, фебуксостат 120 mg дневно е прилаган на пациенти, подложени на тежки химиотерапевтични схеми, включително моноклонални антитела. Обаче, взаимодействията от типа “лекарство-лекарство” и “лекарство-заболяване” не са изследвани по време на това проучване. Следователно, не може да се изключат възможни взаимодействия с всяко едно едновременно прилагано цитотоксичен лекарствен продукт.

#### *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 веднъж дневно и еднократна перорална доза розиглитазон 4 mg няма ефект върху фармакокинетиката на розиглитазон и неговия метаболит N-десметил 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 веднъж 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-глюкуронозил трансферази (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробенидид, теоретично биха



могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора, едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg два пъти дневно, е свързана с повишена експозиция на фебуксостат ( $C_{max}$  28%, AUC 41% и  $t_{1/2}$  26%). При клинични проучвания, употребата на напроксен или други НСПВС/COX-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 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. Прилагането на фебуксостат (80 mg или 120 mg веднъж дневно) с варфарин не оказва ефект върху фармакокинетиката на варфарин при здрави лица. 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 лица, 120 mg фебуксостат веднъж дневно е довел до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамин, 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 реакции на фебуксостат върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се прилага по време на бременност.

#### *Кърмене*

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



### *Фертилитет*

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

При употребата на фебуксостат са съобщавани 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 уверят, че Друнилер няма да повлияе неблагоприятно изпълнението.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### *Обобщение на профила на безопасност*

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4 072 лица, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg), проучвания за безопасност след разрешаване за употреба (FAST проучване: 3001 участници, лекувани най - малко с доза от 80 mg до 120 mg) и при постмаркетинговия опит при пациенти с подагра са подагрозни пристъпи, нарушена чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, замаяност, диспнеа, обрив, пруритус, артралгия, миалгия, болка в крайниците, оток и неразположение. 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 случаи на внезапна сърдечно-съдова смърт.

#### *Нежелани лекарствени реакции в табличен вид*

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

#### 120 mg:

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, проучвания за безопасност след разрешаване за употреба и проучвания през постмаркетинговия период при пациенти с подагра*



Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза*, анемия*
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотирозидизъм*
Нарушения на очите	<u>Нечести</u> Замъглено зрение <u>Редки</u> Запушване на ретиналната артерия*
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести***</u> Подагрозни пристъпи <u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на телното <u>Редки</u> Понижаване на телното, повишен апетит, анорексия
Психични нарушения	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние <u>Редки</u> Нервност, депресивно състояние#, нарушение на съня#
Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Главоболие, замаяност <u>Нечести</u> Парестезия, хемипареза, сомнолентност, летаргия#, променен вкус, хипоестезия, хипосмия <u>Редки</u> Агеузия#, усещане за парене#
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Нечести</u> Тинитус <u>Редки</u> Вертиго#
Сърдечни нарушения	<u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ <u>120mg:</u> ляв бедрен блок (вж. точка "Синдром на туморен лизис"), синусова тахикардия (вж. точка "Синдром на туморен лизис") аритмия# <u>Редки</u> Внезапна сърдечна смърт*





Съдови нарушения	<u>Нечести</u> Хипертония, зачервяване, горещи вълни <u>120mg:</u> кръвоизлив (вж. точка "Синдром на туморен лизис") <u>Редки</u> Циркулаторен колапс#
Респираторни нарушения	<u>Чести</u> Диспнея <u>Нечести</u> Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища#, кашлица, ринорея# <u>Редки</u> Пневмония#
Стомашно-чревни нарушения	<u>Чести</u> Диария**, гадене <u>Нечести:</u> Коремна болка, болка в горната коремна област#, раздуване на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, запек, чести изхождания, метеоризъм, стомашно-чревен дискомфорт, язви в устата, подуване на устните#, панкреатит <u>Редки</u> Перфорация на стомашно-чревния тракт#, стоматит#
Хепато-билиарни нарушения	<u>Чести</u> Нарушения на чернодробната функция** <u>Нечести</u> Холелитиаза <u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*, чернодробно увреждане*, холецистит#
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу), пруритус <u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, промяна цвета на кожата, лезии по кожата, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, хиперхидроза, алопеция, екзема#, еритема, нощни изпотявания#, псориазис#, сърбящ обрив# <u>Редки</u> Токсична епидермална некролиза*, синдром на Stevens-Johnson*, ангиоедем*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*, генерализиран обрив (сериозен)*, ексфолиативен обрив, фокуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, морбилиформен обрив



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<p><u>Чести</u> Артралгия, миалгия, болка в крайниците<sup>#</sup></p> <p><u>Нечести</u> Артрит, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит, подуване на ставите<sup>#</sup>, болка в гърба<sup>#</sup>, скованост в мускулно-скелетната система<sup>#</sup>, скованост на ставите</p> <p><u>Редки</u> Рабдомиолиза*, синдром на ротаторния маншон<sup>#</sup>, ревматична полимиалгия<sup>#</sup></p>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p><u>Нечести</u> Бъбречна недостатъчност, нефролитиоза, хематурия, полакиурия, протеинурия, неотложни позиви за уриниране, инфекция на пикочните пътища<sup>#</sup></p> <p><u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит*</p>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<p><u>Нечести</u> Еректилна дисфункция</p>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<p><u>Чести</u> Едем, умора</p> <p><u>Нечести</u> Болка в гърдите, дискомфорт в гръдния кош, болка<sup>#</sup>, неразположение<sup>#</sup></p> <p><u>Редки</u> Жажда, горещи вълни<sup>#</sup></p>
Изследвания	<p><u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактатна дехидрогеназа, повишен калий в кръвта, повишен INR<sup>#</sup></p> <p><u>Редки</u> Повишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена креатин фосфокиназа в кръвта</p>
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<p><u>Нечести</u> Контузия<sup>#</sup></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.

<sup>#</sup> Нежелани реакции след проучвания за безопасност след разрешение за употреба



### *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, характеризирани се с инфилтриращи макулопапулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и еозинофилия и единично или множествено органно засягане (на черния дроб или бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани както 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).

### 120 mg:

#### Синдром на туморен лизис

#### *Обобщение на профила на безопасност*

В рандомизирано, 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 СТЛ), само при общо 22 (6,4%) пациенти се проявяват нежелани реакции, по-точно 11 (6,4%) пациенти във всяка терапевтична група. Повечето от нежеланите реакции са или леки, или умерени.

Като цяло, проучването FLORENCE не изтъква никакви специални съображения за безопасност в допълнение към предишния опит с фебуксостат при подагра, с изключение на следните три нежелани реакции (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.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://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 препарати, инхибиращи образуването на пикочна киселина, АТС код: M04AA03.

### Механизъм на действие

Пикочната киселина е крайният продукт на метаболизма на пурина при хората и се генерира в каскада на хипоксантин → ксантин → пикочна киселина. Двете стъпки на горните превръщания се катализират от ксантиноксидаза (КО). Фебуксостат е 2-арилтиазолов дериват, който осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочната киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен, не-пуринов селективен инхибитор на КО (НП-СИКО) с *in vitro*  $K_i$  стойност на инхибиране по-малка от един наномол. Установено е, че фебуксостат мощно инхибира, както окислената, така и редуцираната форма на КО. При терапевтични концентрации, фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма на пурины или пиримидини, по-специално гуанин деаминаза, хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пуринов нуклеозид фосфоорилаза.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### Подагра

Ефикасността на фебуксостат е доказана при три основни фаза 3 проучвания (двете основни APEX и FACT проучвания и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу) проведени при 4101 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  $< 6,0 \text{ mg/dl}$  ( $357 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ). В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са налични след издаването на разрешението за употреба на фебуксостат, В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са станали налични след издаването на разрешението за употреба на фебуксостат, основната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите, чиито серумни нива на пикочна киселина са били  $< 6,0 \text{ mg/dl}$  при последното посещение. Пациенти с органични присадки не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.4).

*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, многоцентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1072) 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  $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$  или 100 mg веднъж дневно [ $n=10$ ] при пациенти с изходен серумен креатинин  $>1,5 \text{ mg/dl}$  и  $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$ ). Двеста и четиредесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчаната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

Проучването APEX показва статистически значимо превъзходство 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  $6 \text{ mg/dl}$  ( $357 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) (вж. таблица 2 и фигура 1).

*FACT проучване:* Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (FACT) е фаза 3, рандомизирано, 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  $\mu$ mol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите от първичните крайни точки за ефикасност:

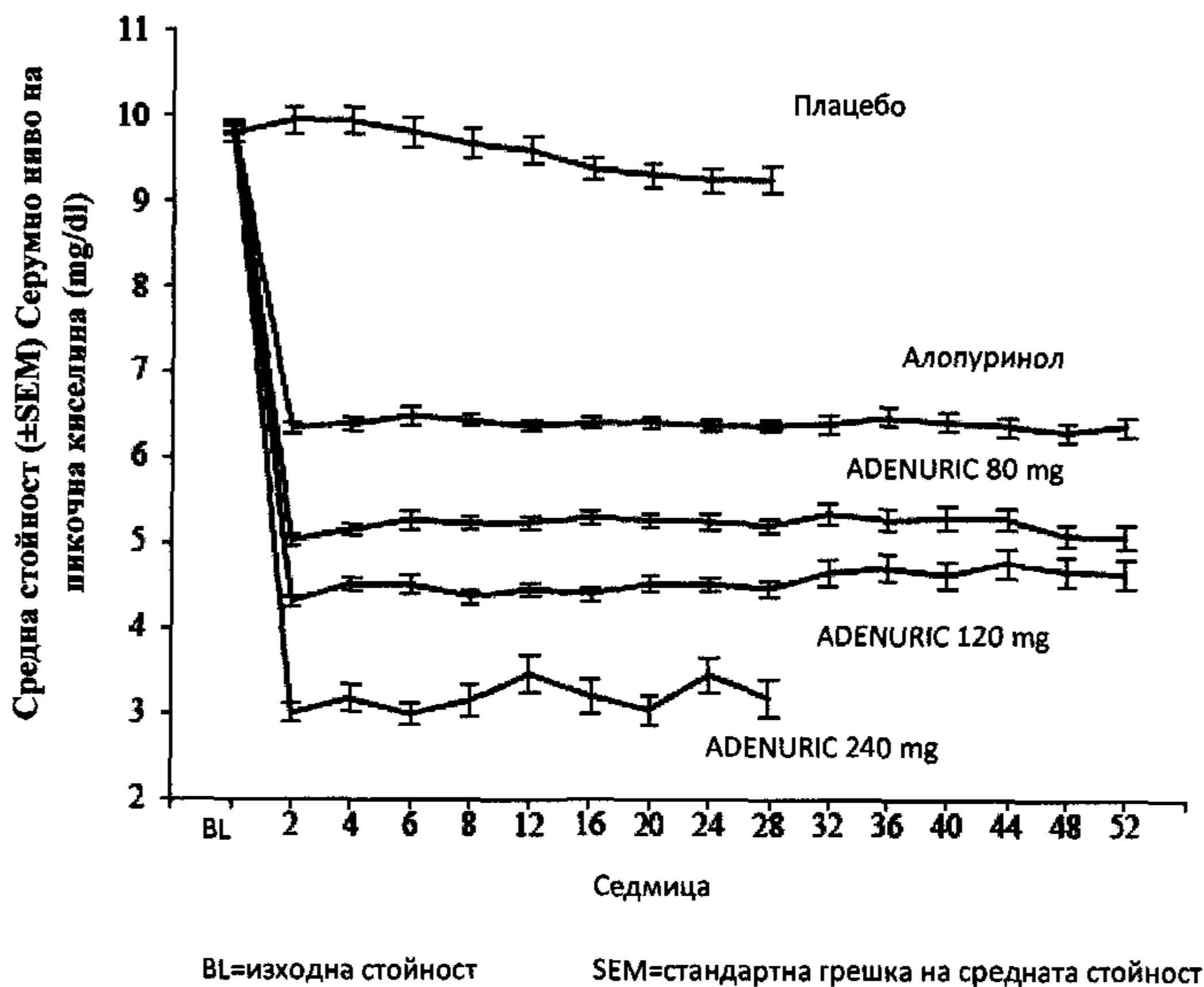
**Таблица 2**  
**Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина <6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l)**  
**Последни 3 месечни визити**

Проучване	Фебуксостат 80 mg веднъж дневно	Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300/ 100 mg веднъж дневно <sup>1</sup>
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)
<sup>1</sup> резултати при хора, получаващи или 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със серумен креатинин >1,5 и $\leq$ 2,0 mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509) 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  $\mu$ mol/l) е отбелязано при визитата на Седмица 2 и е поддържано по време на цялото лечение. Средните серумни нива на пикочната киселина във времето при всяка група на лечение от двете основни фаза 3 проучвания са показани на фигура 1.



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



Забележка: 509 пациенти получават алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин >1,5 и <2,0 mg/dl получават доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268 при проучването APЕХ). 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: фебуксостат 40 mg веднъж дневно (n=757), фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=756) или алопуринол 300/200 mg веднъж дневно (n=756). Най-малко 65% от пациентите са с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна по време на 26-седмичния период. Делът пациенти със серумни нива на пикочна киселина < 6,0 mg/dl (357 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 APЕХ 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. Фебуксостат достига първичната крайна точка за



ефикасност при 44% (80 mg веднъж дневно), 45% (120 mg веднъж дневно) и 60% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 0% при групите на алопуринол 100 mg веднъж дневно и плацебо.

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

Анализ на пациентите с подагра и бъбречно увреждане, проспективно определен в проучването CONFIRMS, показва, че фебуксостат е значимо 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 със  $sUA \geq 10$  mg/dl*

Приблизително 40% от пациентите (обединени от APЕХ и FАСТ) имат изходна стойност  $sUA \geq 10$  mg/dl. В тази подгрупа фебуксостат достига първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина  $< 6,0$  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 групите.

В проучването CONFIRMS делът на пациентите, които достигат до първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина  $< 6,0$  mg/dl при последното посещение) за пациенти с начални серумни нива на пикочната киселина  $\geq 10$  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 APЕХ: 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-ма седмица до 28-ма седмица. 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 FАСТ: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо двете групи лекувани с фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). След 8-седмичния профилактичен период, честотата на пристъпи се увеличава и след това постепенно намалява с времето (64% и 70% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. до 52. седмица). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6-8% (фебуксостат 80 mg, 120 mg) и 11% (алопуринол 300 mg) от лицата.

Делът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (APЕХ и FАСТ 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  $\geq 6,0$  mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали седмица 20 - седмица 24 до седмица 49 - 52).

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



наблюдава разлика в дяла пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи в групите на фебуксостат 80 mg и 40 mg.

#### *Дългосрочни, отворени, разширени проучвания*

Проучване EXCEL (C02-021): проучването EXCEL е тригодишно фаза 3, отворено, многоцентрово, рандомизирано, алопуринол-контролирано, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили основните фаза 3 проучвания (APEX или FACT). Общо са включени 1086 пациенти: фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=649), фебуксостат 120 mg веднъж дневно (n=292) и алопуринол 300/100 mg веднъж дневно (n=145). Около 69% от пациентите не изискват промени в лечението за постигане на крайно стабилно лечение. Пациенти с 3 последователни серумни нива на пикочната киселина  $>6,0$  mg/dl отпадат.

Серумните нива на пикочна киселина се поддържат във времето (т.е. 91% и 93% от пациентите на начално лечение съответно с фебуксостат 80 mg и 120 mg са със серумни нива на пикочната киселина  $<6$  mg/dl на 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 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 серумни нива на пикочната киселина  $<6$  mg/dl, а при 38% от пациентите се изисква коригиране на дозата за достигане на стабилна крайна доза.

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

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

#### 120 mg:

##### Синдром на туморен лизис

Ефикасността и безопасността на фебуксостат за превенция и лечение на синдром на туморен лизис са демонстрирани в проучването FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат показва бърза активност за понижаване на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол.

FLORENCE е рандомизирано (1:1), двойно-сляпо, основно изследване III, сравняващо фебуксостат 120 mg веднъж дневно с алопуринол 200 до 600 mg дневно (средна дневна доза алопуринол [ $\pm$  стандартно отклонение]:  $349,7 \pm 112,90$  mg) по отношение на контрола на серумните нива на пикочна киселина. Подходящи пациенти е трябвало да бъдат кандидати за лечение с алопуринол или такива, които са нямали достъп до расбуриказа. Първични крайни точки са площта под кривата на серумната пикочна киселина (AUC sUA<sub>1-8</sub>) 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, подлежащи на химиотерапия с умерен/висок риск от синдром на туморен лизис. Средната AUC sUA<sub>1-8</sub> (mgxh/dl) е





сигнификантно по-ниска при лечение с фебуксостат ( $514,0 \pm 225,71$  спрямо  $708,0 \pm 234,42$ ; разлика според метода на най-малките квадрати:  $-196,794$  [95% 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 след първите 24 часа от лечението и във всяка една от последващите времеви точки. Не се извява сигнификантна разлика в средната промяна на нивата на серумния креатинин (%) между фебуксостат и алопуринол (съответно  $-0,83 \pm 26,98$  спрямо  $-4,92 \pm 16,70$ ; 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 сигнификантна разлика по отношение на честотата на лабораторен СТЛ (съответно 8,1% и 9,2% в рамената на фебуксостат и алопуринол; относителен риск:  $0,875$  [95% доверителен интервал:  $0,4408$ ;  $1,7369$ ];  $p=0,8488$ ) нито за клиничен СТЛ (съответно 1,7% и 1,2% в рамената на фебуксостат и алопуринол; относителен риск:  $0,994$  [95% доверителен интервал:  $0,9691$ ;  $1,0199$ ];  $p=1,0000$ ). Общата честота на признаците и симптомите, изявиени по време на лечението, и нежеланите реакции е 67,6% спрямо 64,7% и 6,4% спрямо 6,4% съответно при лечение с фебуксостат и алопуринол. В проучването FLORENCE, фебуксостат демонстрира по-добър контрол на серумните нива на пикочна киселина спрямо алопуринол при пациенти, които са планирани да получават последния лекарствен продукт. Понастоящем липсват данни, сравняващи фебуксостат с расбуриказа. Ефикасността и безопасността на фебуксостат не са установени при пациенти с остър тежък СТЛ, напр. при пациенти, които се лекуват неуспешно с други уратопонижаващи терапии.

#### *Дългосрочни постмаркетингови проучвания*

Проучването CARES е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, неинфериорно проучване, сравняващо случаи на сърдечно-съдови инциденти с фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с подагра и анамнеза за основно сърдечно-съдово заболяване (ССЗ), включително миокарден инфаркт (МИ), хоспитализация за нестабилна стенокардия, процедури на коронарна или мозъчна реваascularизация, инсулт, хоспитализация за преходна исхемична атака, периферна съдова болест или захарен диабет с данни за микроваскуларна или макроваскуларна болест. За да се постигне на sUA по-малко от 6 mg/dl, дозата на фебуксостат се титрира от 40 mg до 80 mg (независимо от бъбречната функция) и дозата на алопуринол се титрира на стъпки от по 100 mg от 300 до 600 mg при пациенти с нормална бъбречна функция функция и леко бъбречно увреждане и от 200 до 400 mg при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Основната крайна точка при CARES е времето за първа поява на значителни сърдечно-съдови инциденти (MACE), включващи нефатален МИ, нефатален инсулт, сърдечно-съдова смърт и нестабилна стенокардия със спешна коронарна реваascularизация. Крайните точки (първични и вторични) са анализирани според intention-to-treat (ITT) анализ, включващо всички пациенти, които са рандомизирани и са получили поне една доза от лекарството на двойно-сляпо проучване. Като цяло 56,6% от пациентите са прекъснали лечението от проучването преждевременно, а 45% от пациентите не са завършили всички визити на проучването. Общо 6190 пациенти са проследявани за медиана от 32 месеца, а средната продължителност на експозицията е 728 дни за пациенти от групата на фебуксостат (n 3098) и 719 дни в групата на алопуринол (n 3092). Първичната крайна точка на MACE се наблюдава при сходни темпове в групите за лечение с фебуксостат и алопуринол (10,8% спрямо 10,4% от пациентите; съответно коефициент на риск [HR] 1,03; двустранно повтарящ се 95% доверителен интервал [CI] 0,89-1,21). При анализа на отделните компоненти на MACE, процентът на смъртността от сърдечно-съдови инциденти е по-висок при фебуксостат отколкото при алопуринол (4,3% спрямо 3,2% от пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03 1,73). Честотите на другите събития на MACE са сходни в групите с фебуксостат и алопуринол, т.е. нефатален МИ (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 реваascularизация поради нестабилна стенокардия (1,6% спрямо 1,8% от пациентите; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Честотата на смъртността от всички причинители е също по-висока при фебуксостат в сравнение с алопуринол (7,8% спрямо 6,4% от пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), което основно е в резултат на по-високата честота на сърдечно-съдова смърт в тази група (вж. точка 4.4). Скоростта на хоспитализация за сърдечна недостатъчност, болничен прием за аритмии, които не са свързани с исхемия, венозни тромбоемболични събития и хоспитализация за преходни исхемични атаки са сравними за фебуксостат и алопуринол.



FAST проучване е проспективно, рандомизирано, отворено, сляпо крайно проучване, сравняващо профила на безопасност на СС на фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с хронична хиперурикемия (при състояния, при които вече е настъпило отлагане на урати) и факторите на риск на СС (т.е. пациенти на 60 години или по-възрастни и с поне един друг рисков фактор на СС). Допуснатите пациенти са получавали лечение с алопуринол преди рандомизиране и при необходимост се е налагало коригиране на дозата, според клиничната преценка, препоръките на EULAR и одобрената дозировка. В края на фазата на прилагане на алопуринол пациентите с ниво на sUA 0,36 mmol/l (6 mg/dl) или получаващи максималната поносима доза или максималната разрешена доза алопуринол са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или фебуксостат, или алопуринол. Първичната крайна точка на проучването FAST е времето до първата поява на което и да е събитие, включено в комбинираната крайна точка за съвместна терапия с антитромбоцитни триалисти (АРТС), която включва: 1) хоспитализация за нефатален МИ/биомаркер положителен остър коронарен синдром (ОКС); 2) нефатален инсулт; 3) смърт поради СС събитие. Първичният анализ се основава на подхода на лечение (ОТ).

Общо 6128 пациенти са рандомизирани, 3063 на фебуксостат и 3065 на алопуринол. Медианата на времето на лечение е по-кратка в групата на фебуксостат в сравнение с групата на алопуринол (1227 дни спрямо 1393 дни).

При първичния ОТ анализ фебуксостат не е с по-малка от алопуринол честота на първичната крайна точка, която се наблюдава 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 на ОТ за първичната крайна точка в подгрупата пациенти с анамнеза за МИ, инсулт или ОКС не показва значима разлика между групите на лечение: има 65 (9,5%) пациенти със събития в групата на фебуксостат и 83 (11,8%) пациенти със събития в групата на алопуринол; коригирана HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42);  $p = 0,202$ .

Лечението с фебуксостат не е свързано с повишаване на смъртността от СС или от други причини, общо или в подгрупата пациенти с изходна анамнеза за миокарден инсулт, инсулт или ОКС. Като цяло има по-малко смъртни случаи в групата на фебуксостат (62 смъртни случая от СС и 108 смъртни случая от други причини), отколкото в групата на алопуринол (82 смъртни случая от СС и 174 смъртни случая от други причини).

Наблюдавано е по-голямо понижение на нивата на пикочната киселина при лечение с фебуксостат, в сравнение с лечение с алопуринол.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

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



### Абсорбция

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

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

Фебуксостат се метаболизира екстензивно чрез конюгация чрез уридин дисфосфат глюкуронозилтрансферазната (UDPGT) ензимна система и оксидиране чрез цитохром P450 (CYP) системата. Установени са четири фармакологично активни хидроксил метаболити, три от които се намират в плазмата при хора. *In vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че тези оксидативни метаболити се образуват главно от CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостат глюкуронид се образува главно от UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

### Елиминиране

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

### Бъбречно увреждане

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

### Чернодробно увреждане

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

### Възраст

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



### *Пол*

След многократно перорално прилагане на фебуксостат,  $C_{max}$  и AUC са съответно 24% и 12% по-високи при жени, отколкото при мъже. Обаче, коригираните спрямо телото  $C_{max}$  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.

Фармакокинетичното моделиране и симулирането на данните от плъхове предполагат, че когато се прилага съвместно с фебуксостат, клиничната доза на меркаптопурин/азатиоприн трябва да се намали до 20% или по-малко от предписаната преди това доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точки 4.4 и 4.5).

### *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, приблизително 11 пъти експозицията при хора. Няма значимо увеличение на друг тип тумор нито при мъжките, нито при женските мишки или плъхове. Тези находки се считат за последствие от видово специфичния пуринов метаболизъм и състава на урината, и без значение за клиничната употреба.

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 поколенията при плъхове при приблизително 4,3 пъти експозицията при хора. Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове, при приблизително 4,3 пъти и бременни зайци при приблизително 13 пъти експозицията при хора не показват тератогенни ефекти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Сърцевина на таблетката*

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална (E460)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

#### *Покритие на таблетката*

Поли (винил алкохол) (E1203)



Талк (E553b)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350 (E1521)  
Кополимер на метакрилова киселина - етил акрилат (1:1) (тип А)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Натриев хидрогенкарбонат (E500(ii))

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Алуминий-OPA/Alu/PVC или Алуминий-PVC/PE/PVDC.  
Друнилер се предлага в опаковки от 14, 28, 42, 56, 84 и 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Словения

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Друнилер 80 mg филмирани таблетки: Рег. № 20170281  
Друнилер 120 mg филмирани таблетки: Рег. № 20170282

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

Дата на първо разрешаване : 27.09.2017  
Дата на последно подновяване:



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

057/2022

