

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Феликса 120 mg филмирани таблетки
Felixa 120 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (febuxostat).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 114,75 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бледожълти до жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с изпъкнало релефно обозначение "120" от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Феликса 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).

Феликса е показан за профилактика и лечение на хиперурикемия при възрастни, подложени на химиотерапия за хематологични злокачествени заболявания със среден и висок риск от синдром на туморен разпад (ТЛС).

Феликса е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

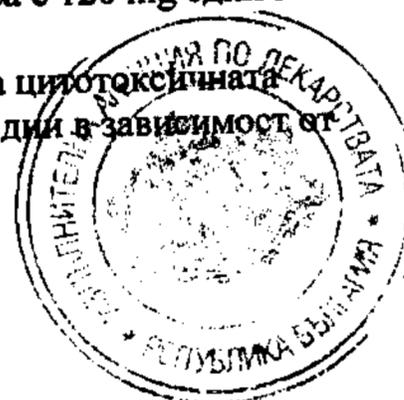
Феликса действа достатъчно бързо, което позволява повторно изследване в серума на пикочна киселина след 2 седмици. Терапевтичната цел е да се понижи и поддържа пикочна киселина в серума под 6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/l}$).

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

Синдром на туморен разпад: Препоръчителната перорална доза Феликса е 120 mg един път дневно, независимо от храната.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20252210
Разрешение №	69230 / 26-06-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min, вижте 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 не са проучени при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child Pugh).

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фебуксостат при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Феликса трябва да се приема през устата и може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания

Лечение на хронична хиперурикемия

При пациенти с предшестващи значими сърдечно-съдови заболявания (напр. инфаркт на миокарда, инсулт или нестабилна стенокардия), по време на разработването на продукта и в едно след регистрационно проучване (CARES), са наблюдавани по-голям брой фатални сърдечно-съдови събития при фебуксостат в сравнение с алопуринол.

Въпреки това, в последващо пост регистрационно проучване (FAST), фебуксостат не е с по-ниска честота от алопуринол по отношение на честотата както на фатални, така и на нефатални сърдечно-съдови събития.

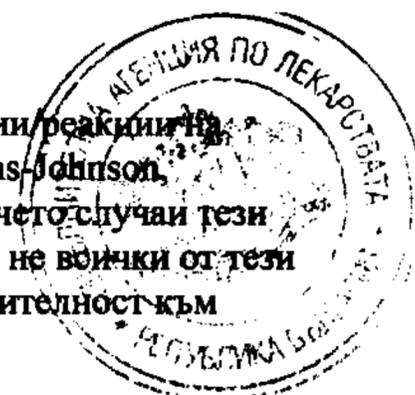
Лечението на тази група пациенти трябва да се извършва внимателно и те трябва да се проследяват редовно. За повече подробности относно сърдечно-съдовата безопасност на фебуксостат вижте точка 4.8 и точка 5.1.

Превенция и лечение на хиперурикемия при пациенти с риск за синдром на туморен разпад

Сърдечната дейност на пациентите на химиотерапия за хематологични злокачествени заболявания със среден до висок риск от синдром на туморен разпад, които се лекуват с фебуксостат, трябва да се мониторира, както е клинично показано.

Алергия към лекарствения продукт / свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит рядко са съобщавани 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 се появяват през първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти съобщават за бъбречно увреждане и/или предшестваща свръхчувствителност към



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

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се наблюдавани внимателно за симптоми на алергични реакции/реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Лечението с фебуксостат трябва незабавно да се спре, ако се появят сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, тъй като ранното спиране 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 никога не трябва да се започва отново при този пациент.

Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)

Лечението с фебуксостат не трябва да започва, докато острата подагрозна криза не отзвучи напълно. По време на започване на лечението могат да се появят пристъпи на подагра поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от тъканните депа (вж. точки 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика с НСПВС или колхицин (вж. точка 4.2).

Ако по време на лечението с фебуксостат се появи пристъп на подагра, 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 интензивността на подагрозните пристъпи

Отлагане на ксантин

При пациенти, при които скоростта на образуване на урати е силно повишена (напр. при лечение на злокачествено заболяване, 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. Такива случаи не са наблюдавани в основното клинично проучване с фебуксостат за синдром на туморен разпад. Поради липса на опит с фебуксостат употребата му при пациенти със синдром на Lesch-Nyhan не се препоръчва.

Меркаптопурин/азатиоприн

Употребата на фебуксостат не се препоръчва при пациенти, лекувани едновременно с меркаптопурин/азатиоприн, тъй като инхибирането на ксантиноксидазата от фебуксостат може да причини повишени плазмени концентрации на меркаптопурин/азатиоприн, което може да доведе до тежка токсичност.

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

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва впоследствие да се коригира въз основа на оценката на терапевтичния отговор и появата на евентуални токсични ефекти.

Реципиенти на органни присадки

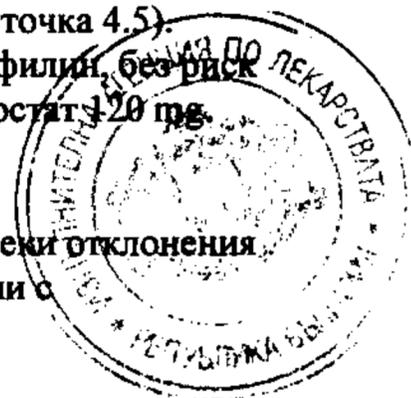
Поради липсата на опит при реципиенти на органни присадки, не се препоръчва употребата на фебуксостат при такива пациенти (вж. точка 5.1).

Теофилин

При едновременното прилагане на фебуксостат 80 mg и еднократна доза теофилин 400 mg при здрави индивиди е установена липса на фармакокинетично взаимодействие (вж. точка 4.5). Феликса 80 mg може да се използва при пациенти, лекувани едновременно с теофилин, без риск от повишаване на плазмените нива на теофилин. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

Чернодробни нарушения

При комбинираната оценка на клиничните проучвания от фаза 3 са установени леки отклонения от нормата при изследвания на функцията на черния дроб при пациенти, лекувани с



фебуксостат (5,0%). Препоръчва се изследване на чернодробната функция преди започване на лечението с фебуксостат и периодично след това въз основа на клинична преценка (вж. точка 5.1).

Болести на щитовидната жлеза

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

Лактоза

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

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Меркаптопурин/азатиоприн

Поради механизма на действие на фебуксостат върху инхибирането на ксантиноксидазата (КО), едновременната употреба не се препоръчва. Инхибирането на КО от фебуксостат може да причини повишени плазмени концентрации на тези лекарства, водещи до миелотоксичност. В случай на едновременно приложение с фебуксостат, дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва да се намали до 20% или по-малко от предходната предписаната доза (вижте точки 4.4 и 5.3).

Адекватността на предложената корекция на дозата, която се основава на моделиране и симулационен анализ от предклинични данни при плъхове, е потвърдена от резултатите от клинично проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, получаващи азатиоприн 100 mg самостоятелно и намалена доза от азатиоприн (25 mg) в комбинация с фебуксостат (40 или 120 mg).

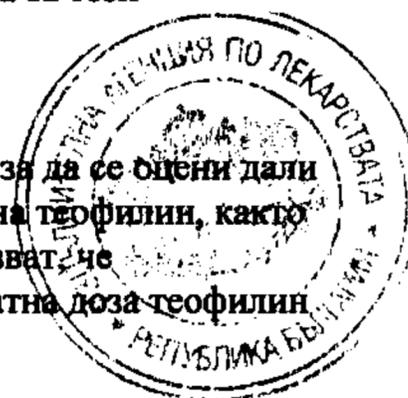
Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с друга цитотоксична химиотерапия. В основно клинично проучване при тумор-лизис синдром, фебуксостат 120 mg дневно е прилаган на пациенти, подложени на тежки химиотерапевтични схеми, включително моноклонални антитела. Обаче, взаимодействия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

Розиглитазон/субстрати на CYP2C8

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

Теофилин

Проведено е проучване за взаимодействието при здрави хора с фебуксостат, за да се оцени дали инхибирането на КО може да причини повишаване на циркулиращите нива на теофилин, както се съобщава при други инхибитори на КО. Резултатите от проучването показват, че едновременното приложение на фебуксостат 80 mg веднъж дневно с еднократна доза теофилин



400 mg няма ефект върху фармакокинетиката или безопасността на теофилин. Поради това не се препоръчва специално внимание, когато Феликса 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 ензимите на уридин глюкуронозил трансфераза (UGT). Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробенецид, биха могли на теория да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg два пъти дневно се свързва с повишаване на експозицията на фебуксостат (C_{max} 28%, AUC 41% и $t_{1/2}$ 26%). В клинични проучвания употребата на напроксен или други НСПВС/Сох-2 инхибитори не е свързана с клинично значимо увеличение на нежеланите реакции.

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

Индуктори на глюкуронирането

Мощните 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 лечението с мощен индуктор на глюкуронирането. Обратно, спирането на лечението с индуктор може да доведе до повишени плазмени нива на фебуксостат.

Колхицин/индометацин/хидрохлоротиазид/варфарин

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

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

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

Дезипрамин/CYP2D6 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6 *in vitro*. В проучване при здрави хора 120 mg фебуксостат веднъж дневно води до средно 22% увеличение на AUC на дезипрамин, субстрат на CYP2D6, което показва потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху ензима CYP2D6 *in vivo*.

По този начин не се очаква едновременното приложение на фебуксостат с други субстрати на CYP2D6 да изисква адаптиране на дозата за тези съединения.

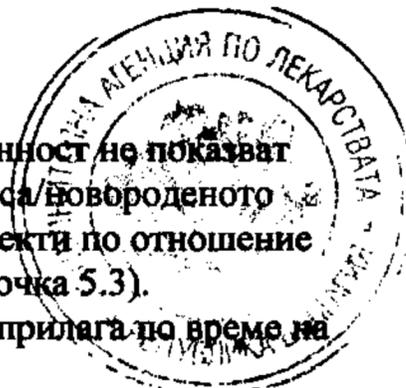
Антиациди

Доказано е, че едновременното приемане на антиацид, съдържащ магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид, забавя абсорбцията на фебуксостат (приблизително 1 час) и причинява 32% понижение на C_{max} , но не е наблюдавана значителна промяна в AUC. Следователно фебуксостат може да се приема независимо от употребата на антиациди.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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



бременност.

Кърмене

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

Фертилитет

Репродуктивните проучвания при животни с до 48 mg/kg/ден не показват дозозависими нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефекта на фебуксостат върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщава се за сънливост, замаяност, парестезия и замъглено зрение при употребата на фебуксостат. Пациентите трябва да бъдат внимателни, преди да шофират, да работят с машини или да участват в опасни дейности, докато не са достатъчно сигурни, че Феликса не повлиява неблагоприятно работоспособността.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4 072 лица, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg), постмаркетингово проучване за безопасност (проучване FAST: 3001 участници, лекувани с доза от 80 mg до 120 mg) и при постмаркетинговият опит при пациенти с подагра са подагрозни пристъпи, нарушения на чернодробната функция, диария, гадене, главоболие, замаяност, диспнея, обрив, пруритус, артралгия, миалгия, болка в крайниците, оток и умора. Тези нежелани реакции са предимно леки или умерени по тежест. След пускане на пазара рядко са възниквали сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които са свързани със системни симптоми, и редки случаи на внезапна сърдечна 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.

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

Таблица 1: Нежелани реакции от комбинирания анализ на проучвания фаза 3, дългосрочни продължения на проучвания, постмаркетингово проучване за безопасност и опита след пускане на пазара

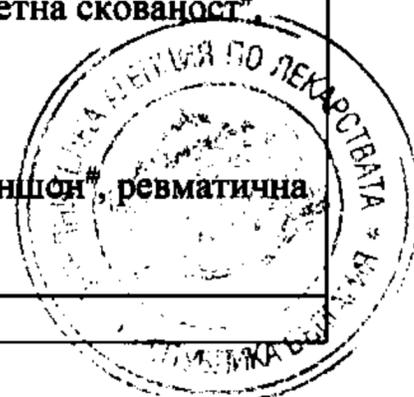
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза*, анемия [#]
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Ендокринни нарушения	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм [#]
Нарушения на очите	<u>Нечести</u> Замъглено зрение



	<u>Редки</u> Запушване на ретиналната артерия [#]
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести</u> ^{***} Подагрозен пристъп <u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, увеличаване на теглото <u>Редки</u> Понижаване на теглото, повишен апетит, анорексия
Психични нарушения	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние <u>Редки</u> Нервност, депресивно настроение [#] , нарушения на съня [#]
Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Главоболие, световъртеж <u>Нечести</u> Парестезия, хемипареза, сънливост, 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, левокамерен бедрен блок (вж. точка Синдром на туморен разпад), синусова тахикардия (вж. точка Синдром на туморен разпад), аритмия [#] <u>Редки</u> Внезапна сърдечна смърт [*]
Съдови нарушения	<u>Нечести</u> Хипертония, хиперемия, горещи вълни, хеморагия (вж. раздел Синдром на туморен разпад ⁴) <u>Редки</u> Циркулаторен колапс [#]
Респираторни нарушения	<u>Чести</u> Диспнея <u>Нечести</u> Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища [#] , кашлица, хрема [#]



	<p><u>Редки</u> Пневмония[#]</p>
Стомашно-чревни нарушения	<p><u>Чести</u> Диария^{**}, гадене</p> <p><u>Нечести:</u> Абноминална болка, абдоминална болка в горната част[#], раздуване на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, запек, чести изхождания, метеоризъм, гастроинтестинален дискомфорт, язви в устата, подуване на устните[#], панкреатит</p> <p><u>Редки</u> Стомашно-чревна перфорация[#], стоматит[#]</p>
Хепато-билиарни нарушения	<p><u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция^{**}</p> <p><u>Нечести</u> Холелитиаза</p> <p><u>Редки</u> Хепатит, жълтеница[*], чернодробно увреждане[*], холецистит[#]</p>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p><u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу), пруритус</p> <p><u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, промяна на цвета на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, хиперхидроза, алоpecia, екзема[#], еритем, нощно изпотяване[#], псориазис[#], сърбящ обрив[#]</p> <p><u>Редки</u> Токсична епидермална некролиза[*], синдром на Stevens-Johnson[*], ангиоедем[*], лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми[*], генерализиран обрив (сериозен)[*], ексфолиативен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, морбилиформен обрив</p>
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	<p><u>Чести</u> Артралгия, миалгия, болка в крайниците[#]</p> <p><u>Нечести</u> Артрит, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит, подуване на ставите[#], болка в гърба[#], мускулно-скелетна скованост[#], скованост на ставите</p> <p><u>Редки</u> Рабдомиолиза[*], синдром на ротаторния маншон[*], ревматична полимиалгия[#]</p>
Нарушения на бъбреците и	<p><u>Нечести</u></p>



пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия, неотложни позиви на уриниране, инфекция на пикочните пътища [#] <u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>Нечести</u> Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Чести</u> Едем, умора <u>Нечести</u> Болка в гърдите, дискомфорт в гърдния кош, болка [#] , неразположение [#] <u>Редки</u> Жажда, усещане за горещина [#]
Изследвания	<u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой левкоцити, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта, повишение на INR [#] <u>Редки</u> Повишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромбопластиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта [*]
Нараняване, отравяне и усложнения след процедури	<u>Нечести</u> Контузии [#]

* Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

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

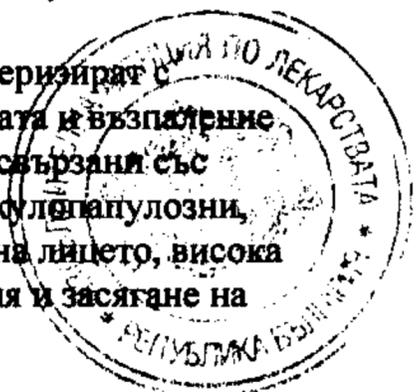
*** Вижте точка 5.1 за честотата на подагрозни пристъпи в отделните рандомизирани контролирани проучвания фаза 3.

Нежелани реакции от постмаркетингови проучвания за безопасност

Описание на избрани нежелани реакции

Редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и анафилактична реакция/шок, са наблюдавани в постмаркетинговия опит.

Синдромът на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза се характеризират с прогресивни кожни обриви, свързани с поява на мехури или лезии на лигавицата и възпадение на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтриращи макулопапулозни, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и еозинофилия и засягане на



един или множество органи (на черния дроб и бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозните пристъпи обикновено са наблюдавани скоро след началото на лечението и по време на първите месеци. След това с времето честотата на подагрозните пристъпи намалява. Препоръчва се профилактика на подагрозните пристъпи (вж. точки 4.2 и 4.4).

Синдром на туморен разпад

Обобщение на профила на безопасност

В рандомизирано, двойно-сляпо основно проучване фаза 3 FLORENCE(FLO-01), сравняващо фебуксостат с алопуринол (346 пациенти, подложени на химиотерапия на злокачествени хематологични заболявания, с умерен до висок риск от синдром на туморен разпад), само при общо 22 (6,4%) пациенти са се появили нежелани реакции, по-точно по 11 (6,4%) пациенти във всяка терапевтична група. Повечето от нежеланите реакции са били леки или умерени.

Като цяло при проучването FLORENCE не са отбелязани никакви особености по отношение на безопасността в допълнение към установените от наличния опит от употребата на фебуксостат при подагра, с изключение на следните три нежелани реакции (описани по-горе в таблица 1).

Сърдечни нарушения:

Нечести: ляв бедрен блок, синусова тахикардия

Съдови нарушения:

Нечести: хеморагия

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

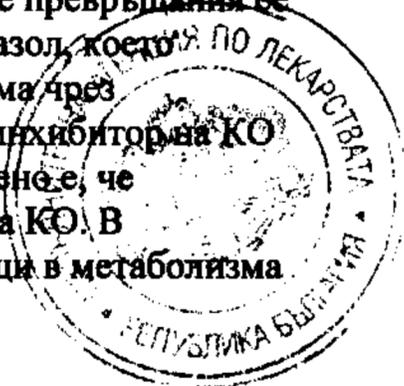
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Пикочната киселина е крайният продукт от метаболизма на пурините при хората и се образува по пътя хипоксантин → ксантин → пикочна киселина. И двата етапа в горните превръщания се катализират от ксантиноксидаза (КО). Фебуксостат е производно на 2-арилтиазол, което осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочна киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен, непуринов селективен инхибитор на КО със стойност на K_i за инхибиране *in vitro*, по-ниска от един наномол. Установено е, че фебуксостат мощно инхибира както окислената, така и редуцираната форма на КО. В терапевтични концентрации фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма.



на пурини или пиримидини, а именно гуанин-деаминаза, хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат- фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфатдекарбоксилаза или пурин нуклеозид фосфорилаза.

Клинична ефикасност и безопасност

Подагра

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

APEx проучване: Контролираното с алопуринол и плацебо проучване за ефикасност на фебуксостат (APEx) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама (1072) пациенти са рандомизирани: плацебо (n=134), фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=267), фебуксостат 120 mg веднъж дневно (n=269), фебуксостат 240 mg веднъж дневно (n=134) или алопуринол (300 mg веднъж дневно [n=258] при 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 на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg веднъж дневно, така и на фебуксостат 120 mg веднъж дневно в сравнение с конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) що се отнася до понижаването на серумната концентрация на пикочна киселина под 6 mg/dl (357 μmol/l) (вижте Таблица 2 и Фигура 1).

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

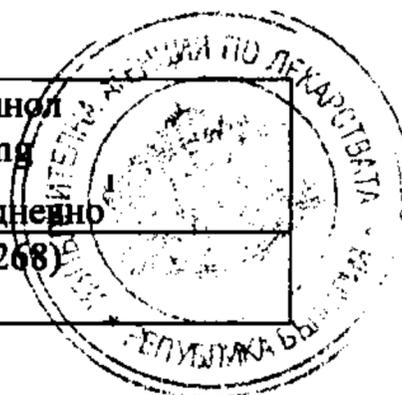
Проучването FACT показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg и фебуксостат 120 mg веднъж дневно в сравнение с рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg по отношение на понижаването и поддържането на серумната концентрация на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

Таблица 2 обобщава резултатите за първичните крайни точки за ефикасност:

Таблица 2

Дял на пациентите със серумни нива на пикочната киселина <6,0 mg/dl (357μmol/l) при последни три месечни визити

Проучване	Фебуксостат 80 mg веднъж дневно	Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300/100mg веднъж дневно
APEx (28 седмици)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)

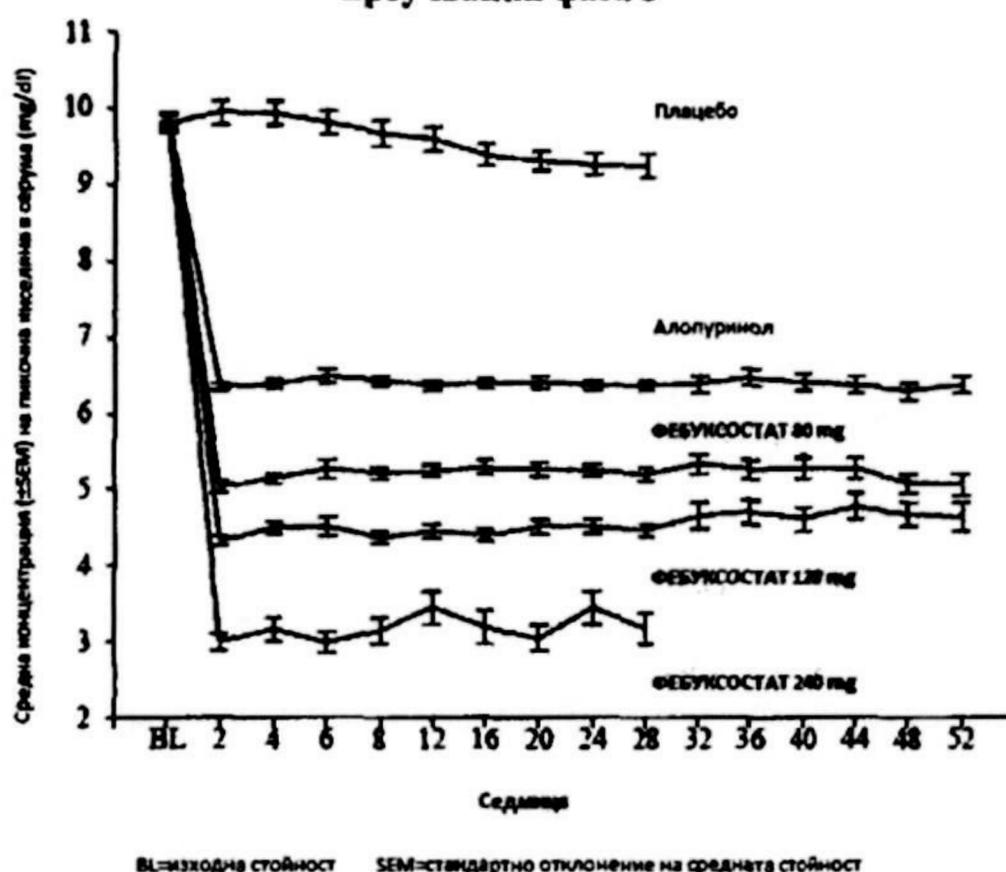


ФАКТ (52 седмици)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Комбинирани резултати	51%* (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)

¹ за анализите са обединени резултатите при пациенти, получаващи 100 mg веднъж дневно (n=10: при пациенти със серумен креатинин >1,5 и ≤2,0 mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509).
* p < 0,001 срещу алопуринол, # p < 0,001 срещу 80 mg

Способността на фебуксостат да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Намалването на серумното ниво на пикочната киселина до <6,0 mg/dl (357 μmol/L) е отбелязано при посещението на седмица 2 и се поддържа по време на лечението. Средните серумни нива на пикочна киселина във времето за всяка група на лечение от двете основни проучвания фаза 3 са показани на Фигура 1.

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



Забележка: 509 пациенти са получавали алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин >1,5 и < 2,0 mg/dl 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 препоръчителната най-висока 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) пациенти са рандомизирани: 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 имали леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна през 26-седмичния период.

Делът на пациентите 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 $\leq 2,0$ mg/dl). При пациенти с бъбречно увреждане, които са рандомизирани на алопуринол, дозата е ограничена до 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 при пациентите с подагра и бъбречно увреждане, проспективно определен в проучването CONFIRMS, показва, че фебуксостат е значително по-ефикасен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6 mg/dl в сравнение с алопуринол 300 mg/200 mg при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65% от проучваните пациенти).

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

Приблизително 40% от пациентите (обединени от APEx и FACT) са имали изходна стойност на пикочната киселина в серума ≥ 10 mg/dl. В тази подгрупа с фебуксостат първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина $< 6,0$ mg/dl при последните 3 посещения) се достига при 41% (80 mg веднъж дневно), 48% (120 mg веднъж дневно) и 66% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 9% в групата на алопуринол 300 mg/100 mg веднъж дневно и 0% в групата на плацебо.

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

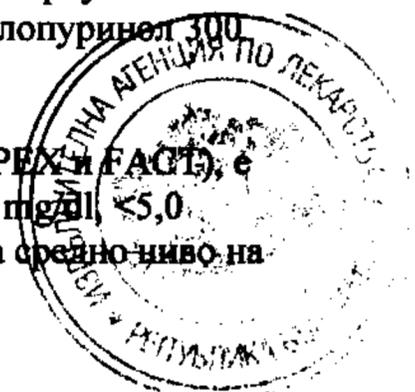
Клинични резултати: дял на пациентите, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп

Проучване APEx: По време на 8-седмичния период на профилактика, по-голяма част от лицата в групата на лечение с фебуксостат 120 mg (36%) се нуждаят от лечение на подагрозен пристъп в сравнение с фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%).

Пристъпите се увеличават след периода на профилактика и постепенно намаляват с течение на времето. Между 46% и 55% от лицата са получили лечение за подагрозни пристъпи от 8 седмица до 28 седмица. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 24-28) са наблюдавани 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%) се нуждаят от лечение за пристъп 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 подагрозни 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.

Делът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (проучване APEx и FACT), е числено по-нисък в групите, които след изходното ниво на урати в серума $< 6,0$ mg/dl или $< 5,0$ mg/dl или $< 4,0$ mg/dl, сравнени с групата, която след изходно ниво е достигнала средно ниво на



урати в серума $\geq 6,0$ mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали Седмица 20-Седмица 24 до Седмица 49 - 52).

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

Дългосрочни, открити, разширени проучвания

EXCEL проучване (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: 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 пикочна киселина <6 mg/dl на 36-тия месец.

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

46% и 38% от пациентите на окончателно стабилно лечение съответно с фебуксостат 80 или 120 mg веднъж дневно са имали пълно изчезване на първичния палпируем тофус от изходното ниво до последното посещение.

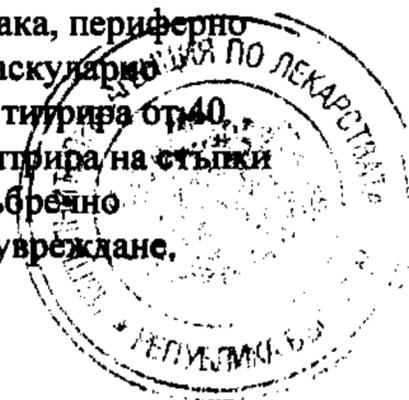
Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно, фаза 2, отворено, многоцентрово, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили 4-седмично двойно-сляпо дозиране на фебуксостат в проучването TMX-00-004. Включени са 116 пациенти, които получават първоначално фебуксостат 80 mg веднъж дневно. 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 μ mol/l) на последното посещение е по-голям от 80% (81-100%) за всяка от дозите фебуксостат.

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

Постмаркетингови дългосрочни проучвания

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



Първичната крайна точка на CARES е времето до първата поява на MACE, съставна от нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт, сърдечно съдова смърт или нестабилна ангина със спешна коронарна реваскуларизация.

Крайните точки (първични и вторични) се анализират съгласно 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 пациентите са проследени с медиана от 32 месеца и средната продължителност на експозицията е била 728 дни за пациентите в групата на фебуксостат (n=3098) и 719 дни в групата на алопуринол (n=3092).

Първичната крайна точка MACE възниква със сходна честота в групите на лечение с фебуксостат и алопуринол (съответно 10,8% спрямо 10,4% от пациентите; съотношение на риска [HR] 1,03; двустранно повторен 95% доверителен интервал [CI] 0,89-1,21).

При анализ на отделните компоненти на MACE, честотата на сърдечно съдовата смъртност е по-висока при фебуксостат, отколкото при 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% срещу 1,8% от пациентите; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26).

Честотата на обща смъртност също е по-висока при фебуксостат, отколкото при алопуринол (7,8% срещу 6,4% от пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), което се дължи главно на по-високата честота на сърдечносъдовата смъртност в тази група (вижте раздел 4.4).

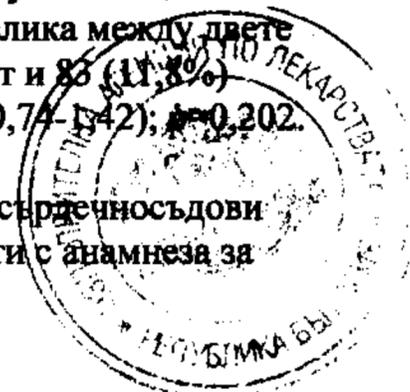
Честотата на потвърдена хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, хоспитализация поради аритмии, които не са свързани с исхемия, събития на венозна тромбоемболия и хоспитализация за транзиторни исхемични атаки са сравними за фебуксостат и алопуринол.

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

Първичният анализ се основава на подхода на лечение.

Общо 6 128 пациенти са рандомизирани, 3 063 на фебуксостат и 3 065 на алопуринол. В първичния анализ според подхода на лечение, фебуксостат е неинфериорен спрямо алопуринол по отношение на честотата на първичната крайна точка, която е настъпила при 172 пациенти (1,72/100 пациентогодини) на фебуксостат в сравнение с 241 пациенти (2,05/100 пациентогодини) на алопуринол, с коригиран HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), p<0,001. Анализът според подхода на лечение по отношение на първичната крайна точка в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС не показва значителна разлика между двете групи на лечение: 65 (9,5%) пациенти са със събития в групата на фебуксостат и 86 (11,8%) пациенти със събития в групата на алопуринол; коригиран HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); p=0,202.

Лечението с фебуксостат не е свързано с повишаване на смъртността поради сърдечносъдови причини или смърт по всякакви причина, като цяло или в подгрупата пациенти с анамнеза за



инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС на изходното ниво. Като цяло има по-малко смъртни случаи в групата на фебуксостат (62 сърдечно-съдови смъртни случая и 108 смъртни случая по всякаква причина), отколкото в групата на алопуринол (82 сърдечно-съдови смъртни случая и 174 смъртни случая по всякакви причини).

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

Синдром на туморен разпад

Ефикасността и безопасността на фебуксостат за превенция и лечение на Синдром на туморен разпад са оценени в проучването FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат показва по-висока и по-бърза урат понижаваща активност в сравнение с алопуринол.

FLORENCE е рандомизирано (1:1), двойно сляпо изпитване фаза 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 серумното ниво на пикочна киселина. Допуснатите за включване в изпитването пациенти е трябвало да са кандидати за лечение с алопуринол или такива, които са нямали достъп по расбуриказа. Първични крайни точки са площта под кривата на серумната пикочна киселина (AUC sUA₁₋₈) и промяната в нивото 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, с умерен/висок риск за Синдром на туморен разпад. Средната AUC sUA₁₋₈ (mg.h/dl) е значимо по-ниска при фебуксостат ($514,0 \pm 225,71$ спрямо $708,0 \pm 234,42$; разлика между средните по 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 значимо по-ниско при фебуксостат от първите 24 часа от лечението и във всяка от следващите точки във времето. Няма значима разлика в средната промяна на серумния креатинин (%) между фебуксостат и алопуринол (съответно $-0,83 \pm 26,98$ спрямо $-4,92 \pm 16,70$; разлика между средните по 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 значима разлика по отношение на честотата на лабораторно установен Синдром на туморен разпад (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 клинично изявен Синдром на туморен разпад (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 признаци и симптоми, изявени по време на лечението, е 67,6 % при фебуксостат спрямо 64,7 % при алопуринол, а на нежеланите реакции -6,4 % спрямо 6,4 %. В проучването FLORENCE фебуксостат демонстрира по-добър контрол на серумните нива на пикочната киселина в сравнение с алопуринол при пациенти, които са планирани да получават последното лекарство.

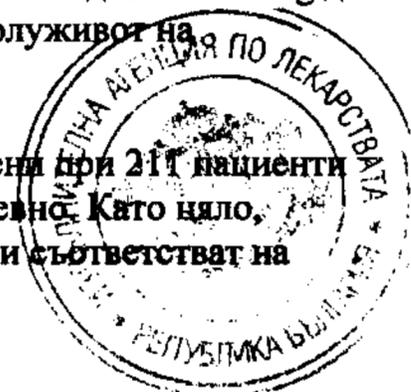
Понастоящем липсват данни, сравняващи фебуксостат с расбуриказа.

Ефикасността и безопасността на фебуксостат не са установени при пациенти с остър тежък синдром на туморен разпад, напр. при пациенти, които са лекувани неуспешно с други урат понижаващи терапии.

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави хора, максималните плазмени концентрации (C_{max}) и площта под кривата на плазмената 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 пропорционалното на дозата увеличение на AUC за фебуксостат. Няма кумулиране, което може да бъде оценено, при прилагане на дози от 10 mg до 240 mg на всеки 24 часа. Фебуксостат има привиден среден терминален полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) от приблизително 5 до 8 часа.

Популационни фармакокинетични/фармакодинамични анализи са проведени при 211 пациенти с хиперурикемия и подагра, лекувани с фебуксостат 40-240 mg веднъж дневно. Като цяло, фармакокинетичните параметри на фебуксостат, оценени чрез тези анализи съответстват на



тези, получени от здрави хора, което показва, че здравите хора са представителни за фармакокинетична/фармакодинамична оценка в популацията пациенти с подагра.

Абсорбция

Фебуксостат се абсорбира бързо (t_{max} от 1,0-1,5 часа) и добре (най-малко 84%). След еднократно или многократно перорални дози от 80 и 120 mg веднъж 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 веднъж дневно или еднократно прилагане на 120 mg с богата на мазнини храна е имало съответно 49% и 38% намаление на C_{max} и съответно 18% и 16% намаление 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 концентрация, която се постига при дози от 80 mg и 120 mg. Свързването с плазмените протеини на активните метаболити варира в диапазон 82% до 91%.

Биотрансформация

Фебуксостат се метаболизира екстензивно чрез конюгация чрез уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазната (UDPGT) ензимна система и окисление посредством системата на цитохром P450 (CYP). Идентифицирани са четири фармакологично активни хидроксилни метаболита, от които три се срещат в плазмата при хора. *In vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че тези окислителни метаболити се образуват основно посредством CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостат глюкуронид се образува главно от UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

Елиминиране

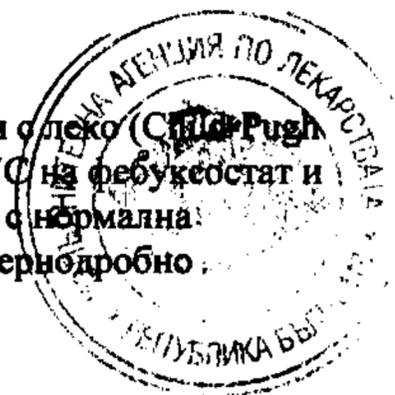
Фебуксостат се елиминира по чернодробен и бъбречен път. След 80 mg орална доза ^{14}C -белязан фебуксостат, приблизително 49% от дозата се възстановява в урината като непроменен фебуксостат (3%), ацил-глюкуронидът на активното вещество (30%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (13%) и други неизвестни метаболити (3%). В 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 повишава приблизително 1,8 пъти от 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ в групата с нормална бъбречна функция до 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ в групата с тежко нарушена бъбречна дисфункция. C_{max} и AUC на активните метаболити се увеличават съответно 2 и 4кратно. Независимо от това, не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

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



Възраст

Не са наблюдавани значими промени в AUC на фебуксостат или 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. Въпреки това, коригираните спрямо теглото C_{\max} и AUC са сходни при двата пола. Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите в неклиничните проучвания обикновено са наблюдавани при експозиции, надвишаващи максималната експозиция при хора.

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

Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на плодовитостта

При мъжки плъхове е установено статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходноклетъчен папилом и карцином) само във връзка с ксантинови камъни в групата на високи дози при експозиция, приблизително 11 пъти по-висока от тази при хора. Няма значимо увеличение на друг вид тумори при мъжки, нито при женски мишки или плъхове. Тези находки се считат за последствие от видово специфичен пуринов метаболизъм и състава на урината, и са без значение за клиничната употреба.

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

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

Няма данни за нарушен фертилитет, тератогенни ефекти или увреждане на плода, дължащи се на фебуксостат. При високи дози е наблюдавана токсичност при майката, придружена от намаляване на индекса на отбиване и забавено развитие на поколението при плъхове при експозиция надвишаваща приблизително 4,3 пъти тази при хора. Тератологичните проучвания, проведени при бременни плъхове, при приблизително 4,3 пъти експозиция при хора и бременни зайци при приблизително 13 пъти експозиция при хора, не показват никакви тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Безводна лактоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Натриев лаурилсулфат



Таблетно покритие:

Поли(винил алкохол) (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC/Алуминиев блистер или PVC/PCFTE/Алуминиев блистер.

Феликса 80 mg се предлага в опаковки от 28 и 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специфични изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД

бул. “Г. М. Димитров” № 1

гр. София 1172, България

тел.: 02/ 962 54 54

факс: 02/ 960 37 03

e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05, 2025

