

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Адара 120 mg филмирани таблетки  
Adara 120 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250169
Разрешение №	69882/87 24-09-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 18 mm x 8 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Адара 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).

Адара е показан за профилактика и лечение на хиперурикемия при възрастни, подложени на химиотерапия за хематологични злокачествени заболявания със среден до висок риск от синдром на туморен разпад (tumor lysis syndrome).

Адара е показан при възрастни.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### *Подагра*

Препоръчваната перорална доза Адара е 80 mg веднъж дневно, независимо от храната. Ако след 2-4 седмици пикочната киселина в серума е  $> 6,0$  mg/dl (357  $\mu$ mol/l), може да се обмисли прилагането на Адара 120 mg веднъж дневно.

Адара действа достатъчно бързо, което позволява повторно изследване на пикочната киселина в серума след 2 седмици. Терапевтичната цел е да се понижи и поддържа пикочната киселина в серума под 6,0 mg/dl (357  $\mu$ mol/l).

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



### *Синдром на туморен разпад*

Препоръчаната перорална доза Адара е 120 mg веднъж дневно, независимо от храната. Приложението на Адара 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.

### *Пациенти в старческа възраст*

Не е необходимо 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 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 не са проучвани при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child Pugh).

Подагра: 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 Адара при деца под 18-годишна възраст не е установена.

Липсват данни.

### Начин на приложение

Перорално приложение

Адара 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

По време на разработването на продукта и в едно постмаркетингово проучване (CARES) се наблюдава по-голям брой на летални сърдечно-съдови събития при фебуксостат в сравнение с алопуринол, при пациенти със съществуващи значими сърдечно-съдови заболявания (напр. миокарден инфаркт, инсулт или нестабилна стенокардия).

Въпреки това, в последващо постмаркетингово проучване (FAST), обаче, фебуксостат не показва инфериорност в сравнение с алопуринол по отношение на честотата на летални и нелетални сърдечно-съдови събития.

Лечението на тази група пациенти трябва да се извършва с повишено внимание и те трябва да бъдат редовно проследявани.

За повече подробности относно безопасността на фебуксостат по отношение на сърдечно-съдовата система вижте точка 4.8 и точка 5.1



### Профилактика 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/свръхчувствителност към лекарствения продукт*

След пускането на пазара, рядко са получавани съобщения за сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително животозастрашаващи синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и остра анафилактична реакция/шок. В повечето случаи тези реакции са се проявили през първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти, са съобщили за нарушена бъбречна функция и/или предшестваща свръхчувствителност към алопуринол. Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), в някои случаи са били свързани с висока температура, хематологично, бъбречно или чернодробно засягане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за симптоми на алергични реакции/реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Лечението с фебуксостат трябва веднага да бъде спряно, ако възникнат сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, тъй като ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза. Ако пациент е развил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, лечение с фебуксостат не трябва никога да бъде прилагано 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. При започване на лечението може да се получат подагрозни пристъпи поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, водеща до мобилизиране на урати от тъканните отлагания (вж. точки 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъп с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или колхицин (вж. точка 4.2).

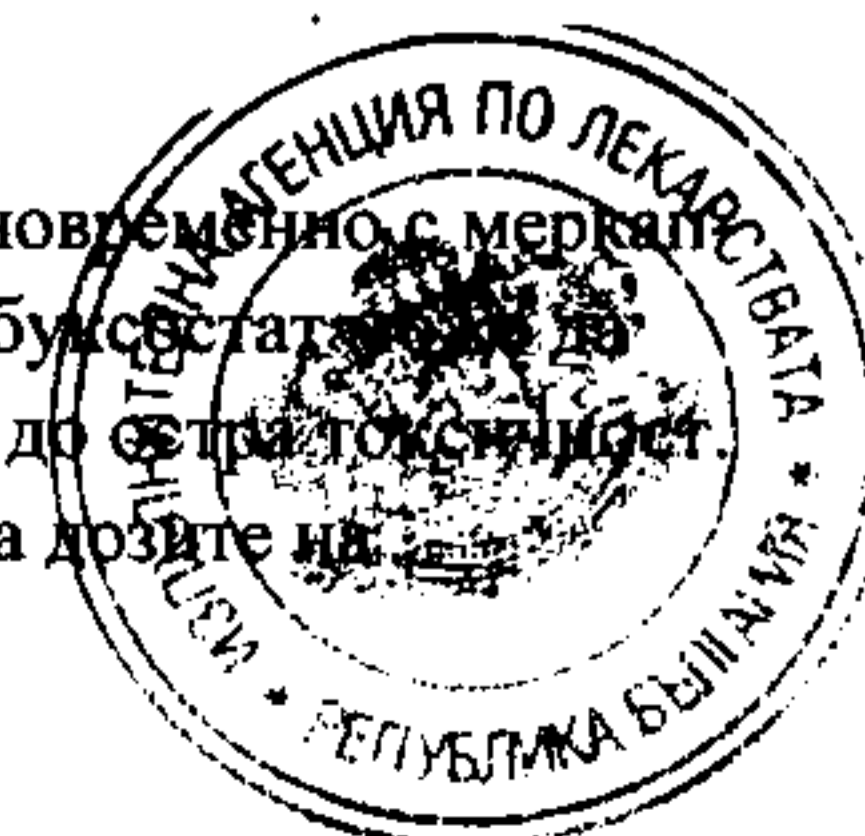
Ако настъпи подагрозен пристъп по време на лечение с фебуксостат, то не трябва да се преустановява. Едновременно с това подагрозният пристъп трябва да се овладее, по начин подходящ за отделния пациент. Продължителното лечение с фебуксостат намалява честотата и силата на подагрозните пристъпи.

### *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 толкова, че 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*

Не се препоръчва употребата на фебуксостат при пациенти, лекувани едновременно с меркаптопурин/азатиоприн, тъй като инхибирането на ксантиноксидазата от фебуксостат може да повиши плазмените нива на меркаптопурин/азатиоприн, което да доведе до остра токсичност. Когато комбинацията не може да се избегне се препоръчва намаляване на дозите на



меркаптопурин или азатиоприн до 20% или по-малко от предходно предписаната, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точки 4.5 и 5.3).

Пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани и дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва в последствие да бъде адаптирана, на база на оценката на терапевтичния отговор и евентуалната поява на токсични ефекти.

#### *Реципиенти на органни присадки*

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

#### *Теофилин*

Установено е, че липсват фармакокинетични взаимодействия при едновременно прилагане на фебуксостат 80 mg и теофилин 400 mg еднократна доза при здрави лица (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. Липсват данни за фебуксостат 120 mg.

#### *Чернодробни нарушения*

По време на комбинираните клинични проучвания, фаза 3, са наблюдавани леки отклонения при изследване на чернодробната функция при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%).

Изследване на чернодробната функция се препоръчва преди започване на терапия с фебуксостат и периодично след това, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

#### *Нарушения на щитовидната жлеза*

Повишени стойности на TSH ( $> 5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5%) в дългосрочните открити продължения на проучвания. Налага се повишено внимание, когато фебуксостат се употребява при пациенти с нарушена функция на щитовидната жлеза (вж. точка 5.1).

#### *Помощни вещества*

Това лекарство съдържа 1,8 mg натрий (по-малко от 1 mmol натрий (23 mg)) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

#### *Меркаптопурин/азатиоприн*

Въз основа на механизма на действие на фебуксостат - инхибиране на ксантинооксидазата (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 бъде намалена до 20% или по-малко от предходно предписаната доза (вж. точки 4.4 и 5.3). Адекватността на предложената корекция на дозата, която е базирана на моделиране и симулационен анализ от предклинични данни при плъхове, е потвърдена от резултатите от клинично проучване за взаимодействие тип лекарство-лекарство при здрави доброволци, при които е прилаган азатиоприн 100 mg самостоятелно и намалена доза азатиоприн (25 mg) в комбинация с фебуксостат (40 или 120 mg).

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на фебуксостат с други агенти, докато цитотоксична химиотерапия. В основното клинично изпитване за синдром на туморен разпад, фебуксостат 120 mg дневно е прилаган на пациенти, подложени на различни



химиотерапевтични режими, включително моноклонални антитела, но при това проучване не са изследвани взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ и „лекарство-заболяване“. Ето защо не може да се изключат възможни взаимодействия, с което и да е едновременно прилагано цитотоксично лекарство.

#### *Розиглитазон/CYP2C8 субстрати*

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2C8 *in vitro*. При проучване при здрави лица, едновременното приложение на 120 mg фебуксостат еднократно дневно и еднократна перорална доза розиглитазон 4 mg няма ефект върху фармакокинетиката на розиглитазон и неговия метаболит N-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 с фебуксостат при здрави лица, за да се оцени дали инхибирането на КО може да причини повишение на концентрацията на теофилин в кръвообращението, както е съобщавано за 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 специално внимание, ако фебуксостат 80 mg и теофилин се прилагат едновременно. Липсват данни за фебуксостат 120 mg.

#### *Напроксен и други инхибитори на глюкуронидирането*

Метаболизмът на фебуксостат зависи от уридинглюкуронозил трансферазни (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронидирането, като НСПВС и пробенецид, теоретично биха могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави лица 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/Сох-2 инхибитори не е свързана с клинично значимо увеличаване на нежеланите реакции.

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

#### *Индуктори на глюкуронидирането*

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 глюкуронидирането. Обратно, прекратяване 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. International normalized ratio (INR)



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 довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамин, който е субстрат на CYP2D6. Това показва потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху ензима CYP2D6 *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 с 1 час) и причинява намаление на  $C_{max}$  с 32%, но не е наблюдавана значима промяна на AUC. Поради това, 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 върху бременността, ембрионалното/феталното 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. Проучванията при животни показват екскреция на това активно вещество в млякото и нарушено развитие на сучещите малки. Не може да се изключи риск за кърмачето. Фебуксостат не трябва да се прилага в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Репродуктивни проучвания при животни с до 48 mg/kg/ден не показват дозозависими нежелани ефекти 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 убедят, че фебуксостат няма да повлияе неблагоприятно на изпълнението им.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични изпитвания (4 072 лица, лекувани с поне една доза от 10 mg до 300 mg), постмаркетингови проучвания за безопасност (проучване



FAST: 3 001 лица лекувани с поне една доза от 80 mg до 120 mg) и опит след пускането на пазара са подагрозни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, замаяност, диспнея, обрив, пруритус, артралгия, миалгия, болка в крайниците, оток и умора. Тези нежелани реакции в повечето случаи са били леки до умерени по тежест. След пускането на пазара, рядко са възниквали сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които свързани със системни симптоми, и рядко са настъпвали събития на внезапна сърдечна смърт.

Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Честите ( $\geq 1/100$  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. Честотите се основават на проучвания и употреба при пациенти с подагра след пускането на пазара.

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

**Таблица 1: Нежелани реакции от дългосрочни продължения на комбинирани проучвания фаза 3, постмаркетингови проучвания за безопасност и опита след пускането на пазара при пациенти с подагра**

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза*, анемия#.
<b>Нарушения на имунната система</b>	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*.
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм#.
<b>Нарушения на очите</b>	<u>Нечести</u> Замъглено зрение. <u>Редки</u> Оклузия на ретиналната артерия#.
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<u>Чести***</u> Подагрозни пристъпи. <u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теллото. <u>Редки</u> Понижаване на теллото, повишен апетит, анорексия.
<b>Психични нарушения</b>	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние. <u>Редки</u> Нервност, депресивно настроение#, нарушения на съня#.
<b>Нарушения на нервната система</b>	<u>Чести</u> Главоболие, замаяност. <u>Нечести</u> Парестезия, хемипареза, сомнолентност, летаргия, промяна в вкус, хипоестезия, хипосмия. <u>Редки</u> Агеузия#, усещане за парене#.



<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	<u>Нечести</u> Шум в ушите. <u>Редки</u> Световъртеж <sup>#</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>	<u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, сърцебиене, отклонения в ЕКГ, ляв бедрен блок (вж. раздел „Синдром на туморен разпад“), синусова тахикардия (вж. раздел „Синдром на туморен разпад“), аритмия <sup>#</sup> . <u>Редки</u> Внезапна сърдечна смърт*.
<b>Съдови нарушения</b>	<u>Нечести</u> Хипертония, хиперемия, горещи вълни, хеморагия (вж. раздел „Синдром на туморен разпад“). <u>Редки</u> Циркулаторен колапс.
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<u>Чести</u> Диспнея. <u>Нечести</u> Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища <sup>#</sup> , кашлица, ринорея <sup>#</sup> . <u>Редки</u> Пневмония <sup>#</sup> .
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<u>Чести</u> Диария**, гадене. <u>Нечести</u> Абдоминална болка, болка в горната част на абдомена <sup>#</sup> , раздуване на корема, гастроэзофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, запек, чести изхождания, метеоризъм, гастроинтестинален дискомфорт, улцерация в устата, подуване на устните <sup>#</sup> , панкреатит. <u>Редки</u> Стомашно-чревна перфорация <sup>#</sup> , стоматит <sup>#</sup> .
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	<u>Чести</u> Нарушения на чернодробната функция**. <u>Нечести</u> Холелитиаза. <u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*, чернодробно увреждане*, холецистит <sup>#</sup> .



<p><b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b></p>	<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<sup>#</sup>, еритем, нощно изпотяване<sup>#</sup>, псориазис<sup>#</sup>, сърбящ обрив<sup>#</sup>.</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>
<p><b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b></p>	<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, оток 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>, ревматоидна полимиалгия<sup>#</sup>.</p>
<p><b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b></p>	<p><u>Нечести</u> Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия, неотложни позиви за уриниране, инфекция на уринарния тракт<sup>#</sup>.</p> <p><u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит*.</p>
<p><b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b></p>	<p><u>Нечести</u> Еректилна дисфункция.</p>
<p><b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b></p>	<p><u>Чести</u> Едем, умора.</p> <p><u>Нечести</u> Болка в гърдите, дискомфорт в гръдния кош, болка<sup>#</sup>, общо неразположение<sup>#</sup>.</p> <p><u>Редки</u> Жажда, чувство на топлина<sup>#</sup>.</p>



<b>Изследвания</b>	<p><u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой левкоцити, понижен брой лимфоцити, повишен креатин в кръвта, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди в кръвта, повишен холестерол в кръвта, понижен хематокрит, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта, повишено международно нормализирано съотношение<sup>#</sup>.</p> <p><u>Редки</u> Повишена глюкоза в кръвта, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, намален брой еритроцити, повишена алкална фосфатаза в кръвта; повишена креатинфосфокиназа в кръвта*.</p>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	<p><u>Нечести</u> <u>Контузия</u><sup>#</sup></p>

\* Нежелани лекарствени реакции след пускането на пазара

\*\* Лекарствено-обусловената неинфекциозна диария и отклонения от нормата при изследване на функцията на черния дроб 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 проучвания за безопасност след пускането на пазара.

#### Описание на избрани нежелани реакции

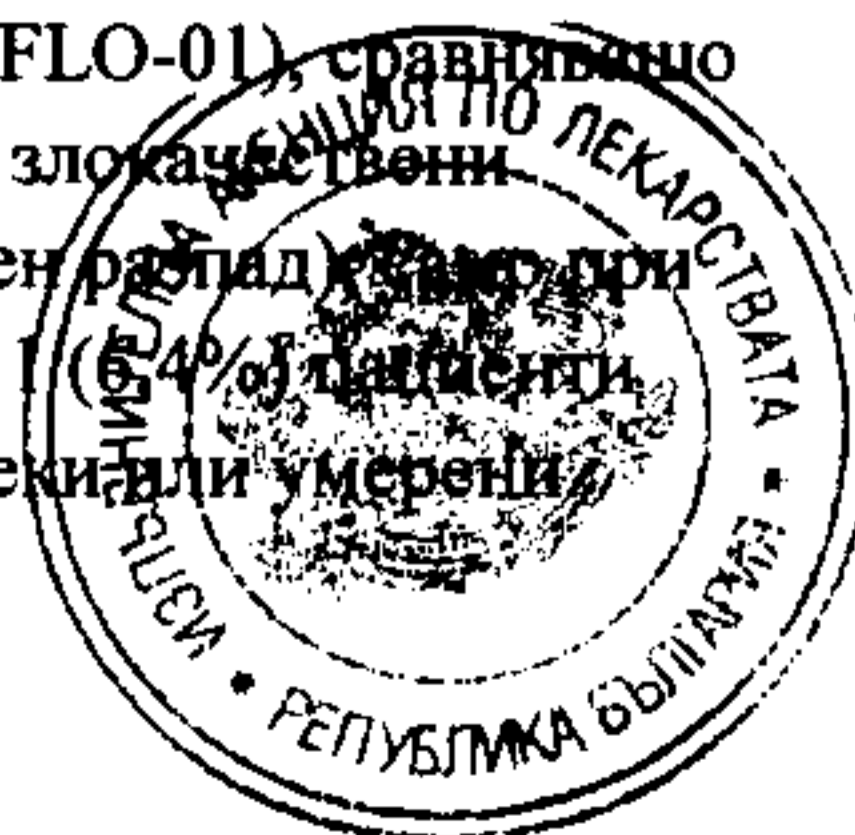
След пускането на пазара са възниквали редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и анафилактична реакция/шок. Синдромът на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза се характеризират с прогресиращи кожни обриви, свързани с появата на мехури или лезии по лигавицата и възпаление на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтративни макуло-папулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и кожни лезии, 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).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани скоро след началото на лечението и през първите месеци. След това, честотата на подагрозни пристъпи намалява в зависимост от времето. Препоръчва се профилактика на подагрозните пристъпи (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### **Синдром на туморен разпад**

##### Обобщение на профила на безопасност

В рандомизираното 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) са наблюдавани общо 22 (6,4%) пациенти са се проявили 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 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 на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

При пациентите с предозиране на лекарството трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

#### **Механизъм на действие:**

Пикочната киселина е крайният продукт от метаболизма на пурины при хората и се образува по веригата хипоксантин → ксантин → пикочна киселина. Двете стъпки на горните превръщания се катализират от ксантиноксидаза (КО). Фебуксостат е 2-арилтиазолово производно, което осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочната киселина в серума, чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен непуринов селективен инхибитор на КО (НПСИКО) 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. При терапевтични концентрации фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма на пурины или пиримидини, а именно гуаниндезаминаза, хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пуриннуклеозидфосфорилаза.



## 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), проведени при 4 101 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 ежемесечно измерваните серумни нива на пикочната киселина са  $< 6,0 \text{ mg/dl}$  ( $357 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ). В допълнителното проучване фаза 3 CONFIRMS, резултатите от което са получени след издаването на разрешението за употреба на фебуксостат, първичната крайна точка за ефикасност е делът пациенти, при които серумните нива на пикочната киселина са  $< 6,0 \text{ mg/dl}$  при последното посещение. Пациенти с органични присадки не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.2).

*Проучване APEX:* Алопуринол и плацебо контролирано проучване за ефикасност на фебуксостат (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) е рандомизирано двойно-сляпо многоцентрово 28-седмично проучване фаза 3. Хиляда седемдесет и двама (1 072) пациенти са рандомизирани на: 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 пациентите с изходен серумен креатинин  $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$  или 100 mg веднъж дневно [ $n=10$ ] при пациентите с изходен серумен креатинин  $> 1,5 \text{ mg/dl}$  и  $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$ ). Като доза за оценка на безопасността е използвана дозата 240 mg фебуксостат (2 пъти по-висока от най-високата препоръчвана доза).

Проучването APEX показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg веднъж дневно и фебуксостат 120 mg веднъж дневно в сравнение с рамото на лечение с конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg ( $n=258$ )/100 mg ( $n=10$ ) по отношение на понижаването на серумната концентрация на пикочна киселина под  $6,0 \text{ mg/dl}$  ( $357 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) (вж. таблица 2 и фигура 1).

*Проучване FACT:* Проучване на фебуксостат контролирано с алопуринол (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) е рандомизирано двойно-сляпо многоцентрово 52-седмично проучване фаза 3. Седемстотин и шестдесет (760) пациенти са рандомизирани на: 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 пикочна киселина под  $6,0 \text{ mg/dl}$  ( $357 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ).

Таблица 2 обобщава резултатите за първичните крайни точки за ефикасност:



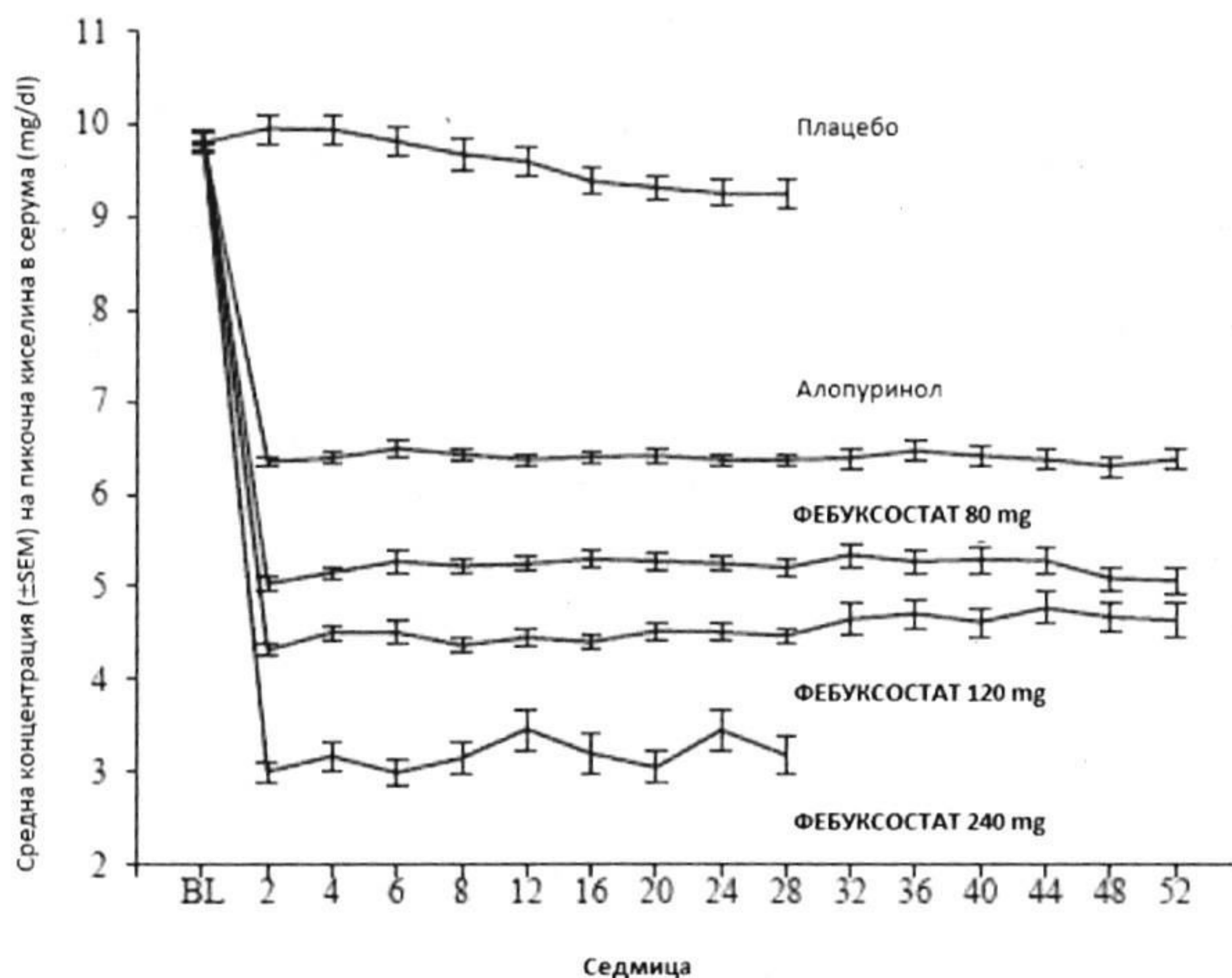
**Таблица 2 Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина < 6,0 mg/dl (< 357 μmol/l) при последните 3 месечни визити**

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

Способността на фебуксостат да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до < 6,0 mg/dl (357 μmol/l) е отбелязано при визитата на Седмица 2 и е поддържано по време на цялото лечение. Средните серумни нива на пикочната киселина във времето при всяка група на лечение от двете основни проучвания фаза 3 са показани на фигура 1.

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



BL=изходна стойност SEM= стандартна грешка на средната стойност

Забележка: 509 пациенти са получавали алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин > 1,5 и < 2,0 mg/dl са получавали алопуринол в доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268-те при проучването APEX).



Двеста и четиридесет милиграма (240 mg) фебуксостат е използван за оценка на безопасността на фебуксостат, при доза два пъти по-висока от най-високата препоръчвана доза.

**Проучване CONFIRMS:** Проучването CONFIRMS е рандомизирано контролирано 26-седмично проучване фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на фебуксостат 40 mg и 80 mg в сравнение с алопуринол 300 mg или 200 mg при пациенти с подагра и хиперурикемия. Две хиляди двеста шестдесет и девет (2 269) пациенти са рандомизирани на: фебуксостат 40 mg веднъж дневно (n=757), фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=756) или алопуринол 300/200 mg веднъж дневно (n=756). Най-малко 65% от пациентите са с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна през целия 26-седмичен период.

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

*Първична крайна точка в подгрупата пациенти с бъбречно увреждане*

Проучването APEx оценява ефикасността при 40 пациенти с бъбречно увреждане (т.е. изходна стойност на серумен креатинин > 1,5 mg/dl и ≤ 2,0 mg/dl). При пациентите с бъбречно увреждане, рандомизирани на алопуринол, дозата алопуринол е ограничена на 100 mg веднъж дневно. С фебуксостат първичната крайна точка за ефикасност е постигната при 44% (80 mg веднъж дневно), 45% (120 mg веднъж дневно) и 60% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 0% в групите на алопуринол 100 mg веднъж дневно и плацебо.

Няма клинично значими разлики в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина при здрави лица, 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-ефикасен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6,0 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) имат 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 три 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 е 40% (120/300) и с алопуринол 300 mg/200 mg веднъж дневно е 31% (72/230).



*Клинични резултати: дял на пациентите, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп*  
Проучване APEx: През 8-седмичния период на профилактика, лечение на подагрозен пристъп е било необходимо при по-голям дял лица в групата с фебуксостат 120 mg (36%) в сравнение с фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Пристъпите са се увеличили след периода на профилактика, след което постепенно намаляват с времето. От Седмица 8 до Седмица 28 подагрозни пристъпи са лекувани при между 46% и 55% от лицата. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (Седмици 24-28) се наблюдават при: 15% (фебуксостат 80 mg, 120 mg), 14% (алопуринол 300 mg) и 20% (плацебо) от лицата.

Проучване FACT: През 8-седмичния период на профилактика, лечение на подагрозен пристъп е било необходимо при по-голям дял лица в групата на фебуксостат 120 mg (36%) в сравнение с групите на фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). След 8-седмичния период на профилактика, честотата на пристъпи се е увеличила и след това постепенно намалява с времето (от Седмица 8 до Седмица 52 подагрозни пристъпи са лекувани при 64% и 70% от лицата). 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 лицата, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (в проучванията APEx и FACT) е числено по-малък в групите пациенти, които след изходното ниво са достигнали средно ниво на урати в серума < 6,0 mg/dl, < 5,0 mg/dl или < 4,0 mg/dl, сравнени с групата, която след изходното ниво е достигнала средно ниво на урати в серума  $\geq$  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 (от Ден 1 до шестия месец) е 31% и 25% съответно за групите на фебуксостат 80 mg и алопуринол. Не се наблюдава разлика в дела пациенти, които се нуждаят от лечение на подагрозни пристъпи в групите на фебуксостат 80 mg и 40 mg.

#### *Дългосрочни открити продължения на проучвания*

Проучване EXCEL (C02-021): Проучването EXCEL е тригодишно фаза 3 открито многоцентрово рандомизирано алопуринол-контролирано разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили основните проучвания фаза 3 (APEx или FACT). Включени са общо 1 086 пациенти на: фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=649), фебуксостат 120 mg веднъж дневно (n=292) или алопуринол 300/100 mg веднъж дневно (n=145). При около 69% от пациентите не е била необходима промяна в лечението за постигане на крайното стабилно лечение. Пациенти с 3 последователни серумни нива на пикочната киселина > 6,0 mg/dl са изключени от проучването.

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 < 6,0 mg/dl на 36-тия 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.

Съответно при 46% и 38% от пациентите на крайно стабилно лечение с фебуксостат 80 mg или 120 mg веднъж дневно при крайното посещение е установено пълно разнасяне на наличните при започването на проучването първични палпируеми тофи.



Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно открито многоцентрово разширено проучване за безопасност фаза 2 при пациенти, които са завършили 4-седмичната фаза на 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 е било необходимо коригиране на дозата за поддържане на концентрацията на пикочната киселина в серума < 6,0 mg/dl, а при 38% от пациентите е било необходимо коригиране на дозата за достигане на окончателна стабилна доза.

Делът пациенти със серумна концентрация 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 клиничните проучвания фаза 3, при изследване на чернодробната функция са наблюдавани леки отклонения от нормата при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Делът на пациентите с такива отклонения е подобен на този, съобщаван при алопуринол (4,2%) (вж. точка 4.4). Повишени стойности на TSH (> 5,5  $\mu$ U/ml) са наблюдавани при пациенти на дългосрочно лечение с фебуксостат (5,5%) и пациенти на алопуринол (5,8%) при дългосрочните открити продължения на проучвания (вж. точка 4.4).

#### *Дългосрочни проучвания след пускане на пазара*

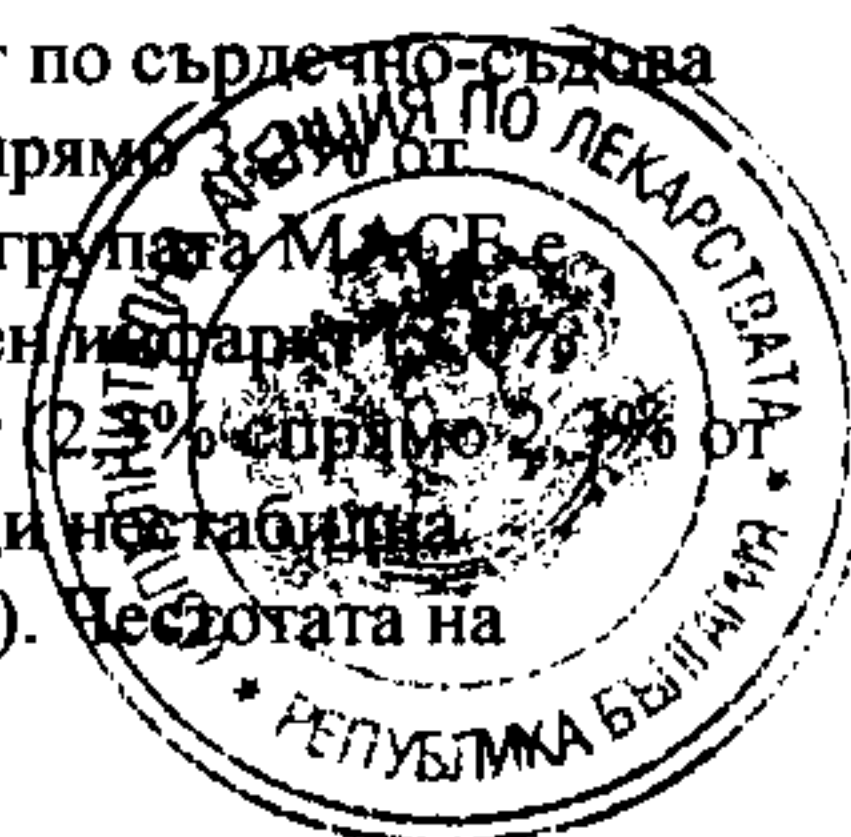
Проучване CARES е многоцентрово рандомизирано двойно-сляпо проучване за не по-малка ефикасност, сравняващо резултатите по отношение на сърдечно-съдовата система с фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с подагра и история на значими сърдечно-съдови заболявания, включително миокарден инфаркт, хоспирализация поради нестабилна стенокардия, коронарна или церебрална процедура по реваascularизация, инсулт, хоспитализация при преходна исхемична атака, периферна съдова болест или захарен диабет, с доказателства за болест на малките или големите съдове. За постигане на серумни нива на пикочната киселина < 6,0 mg/dl дозата на фебуксостат е титрирана от 40 mg до 80 mg (независимо от бъбречната функция) и дозата на алопуринол е титрирана на стъпки от по 100 mg, от 300 до 600 mg при пациенти с нормална бъбречна функция и с лека степен на бъбречно увреждане и от 200 до 400 mg при пациенти със средна степен на бъбречно увреждане.

Първичната крайна точка в CARES е времето до първата поява на големи нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), съставен показател, включващ нелетален миокарден инфаркт, нелетален инсулт, смърт по сърдечно-съдова причина и нестабилна стенокардия, изискваща спешна реваascularизация. Крайните точки (първични и вторични) са анализирани според анализа „с намерение за лечение“ (intention-to-treat, ITT), включващ всички участници, които са били рандомизирани и са получили поне една доза от лекарството по време на двойно-сляпото проучване.

Като цяло 56,6% от пациентите прекратяват лечението си в проучването преждевременно, а 45% от пациентите не са посетили всички планирани визити по изпитването.

Общо 6 190 пациенти са проследявани в продължение на средно 32 месеца и средната продължителност на експозиция е била 728 дни за пациенти в групата на фебуксостат (n = 3 098) и 719 дни за групата на алопуринол (n = 3 092). Първичната MACE крайна точка се проявява със сходна честота в групата на фебуксостат и тази на алопуринол (съответно 10,8% спрямо 10,4% от пациентите; съотношение на риска (hazard ratio, HR) 1,03; двустранен повторен 95% доверителен интервал [CI] 0,87-1,23).

При анализ на индивидуалните компоненти на MACE, честотата на смърт по сърдечно-съдова причина е по-висока при фебуксостат отколкото при алопуринол (4,3% спрямо 3,8% от пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Честотата на другите събития от групата MACE е сходна в групите на фебуксостат и алопуринол, напр. нелетален миокарден инфаркт (2,5% спрямо 2,3% от пациентите; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), нелетален инсулт (2,5% 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 по всякакви причини също е била по-висока при фебуксостат отколкото при алопуринол (7,8% спрямо 6,4% от пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), което се дължи основно на по-високата честота на смърт по сърдечно-съдова причина в тази група (вж. точка 4.4).

Честотата на отчетените след допълнителна оценка хоспитализации по причина на сърдечна недостатъчност, прием в болница поради аритмии, несвързани със сърдечна недостатъчност, венозни тромбоемболични събития и хоспитализация поради преходна исхемична атака, са сравними за фебуксостат и алопуринол.

Проучването FAST е проспективно рандомизирано открито заслепено за крайната точка проучване, сравняващо сърдечно-съдовия профил на безопасност на фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с хронична хиперурикемия (при състояния, при които вече са се появили уратни отлагания) и сърдечно-съдови рискови фактори (напр. пациенти на и над 60 години и с поне още един сърдечно-съдов рисков фактор). Допуснатите пациенти получават лечение с алопуринол преди рандомизирането и корекция на дозата, когато е необходимо според клиничната преценка, препоръките на Европейския алианс на ревматологичните асоциации (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и одобрената дозировка. В края на въвеждащата фаза с алопуринол, пациентите със серумни нива на пикочната киселина  $< 0,36 \text{ mmol/l}$  ( $< 6,0 \text{ mg/dl}$ ) или получаващи максималната поносима доза или максималната разрешена доза са рандомизирани в съотношение 1:1, за да получат лечение или с фебуксостат или с алопуринол. Първичната крайна точка на проучването FAST е времето до първата поява на което и да е събитие от Колаборативната композитна крайна точка на изследователите на антитромбоцитни лекарства (Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTCC) composite endpoint), което включва: i) хоспитализация за нелетален миокарден инфаркт/ позитивен за биомаркер остър коронарен синдром (acute coronary syndrome, ACS); ii) нелетален инсулт; iii) смърт поради сърдечно-съдово събитие. Първичният анализ се основава на подхода „на лечение“ (on treatment, OT).

Общо 6 128 са рандомизирани, 3 063 на фебуксостат и 3 065 на алопуринол.

В първичния OT анализ, фебуксостат показва не по-малка ефективност спрямо алопуринол по отношение на честотата на настъпване на първичната крайна точка, която се извява 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),  $p < 0,001$ . OT анализът на първичната крайна точка в подгрупата пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт, инсулт или ACS не показва значителна разлика между групите на лечение: налице са 65 (9,5%) пациенти със събития в групата на фебуксостат и 83 (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 се свързва с увеличение на случаите на смърт по сърдечно-съдова причина или смърт поради всякакви причини, общо или в подгрупата пациенти с първоначална анамнеза за миокарден инфаркт, инсулт или ACS.

Като цяло, има по-малко смъртни случаи в групата на фебуксостат (62 случаи на смърт по сърдечно-съдова причина и 108 случаи на смърт поради всякакви причини) в сравнение с групата на алопуринол (82 случаи на смърт по сърдечно-съдова причина и 174 случаи на смърт поради всякакви причини).

По-голямо е намаляването на нивата на пикочна киселина при лечението с фебуксостат в сравнение с лечението 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 уратопонижаваща активност в сравнение с алопуринол.

FLORENCE е рандомизирано (1:1) двойно сляпо основно изпитване фаза III, сравняващо фебуксостат 120 mg веднъж дневно с алопуринол 200 до 600 mg дневно (средна дневна доза алопуринол [ $\pm$  стандартно отклонение]:  $349,7 \pm 112,90 \text{ mg}$ ) по отношение на контрола на серумната концентрация на пикочна киселина. Допуснатите за включване в изпитването пациенти е трябвало да са 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 концентрацията 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 sUA<sub>1-8</sub> (mg.h/dl) е значимо по-ниска при фебуксостат (514,0 ± 225,71 спрямо 708,0 ± 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 средната серумна концентрация на пикочна киселина е значимо по-ниска 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 ± 26,98 спрямо -4,92 ± 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, изявиени 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 концентрации на пикочна 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 уратопонижаващи терапии.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави лица, максималните плазмени концентрации (C<sub>max</sub>) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на фебуксостат се увеличават пропорционално на дозата след еднократно и многократно прилагане на дози от 10 mg до 120 mg. При дози между 120 mg и 300 mg се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата увеличение на AUC на фебуксостат. Няма установимо кумулиране при прилагане на дози от 10 mg до 240 mg на всеки 24 часа. Фебуксостат има привиден среден терминален елиминационен полуживот (t<sub>1/2</sub>) 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 при здрави лица, което показва, че здравите лица са представителни за фармакокинетична/фармакодинамична оценка при популацията пациенти с подагра.

### Абсорбция

Фебуксостат се абсорбира бързо (t<sub>max</sub> 1,0 - 1,5 h) и добре (най-малко 84%). След еднократно или многократно перорално прилагане веднъж дневно на дози 80 mg и 120 mg, C<sub>max</sub> е съответно приблизително 2,8-3,2 µg/ml и 5,0-5,3 µg/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 храна, богата на мазнини, е установено понижение на C<sub>max</sub> съответно с 49% и 38% и понижение на AUC съответно с 18% и 16%. Не е наблюдавана обаче клинично значима



промяна в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина, когато е изследвана (при многократно прилагане на 80 mg). 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, която се постига при дози 80 mg 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 уридиндисфосфат-глюкуронозилтрансферазната (UDPGT) ензимна система и окисление посредством системата цитохром P450 (CYP). Установени са четири фармакологично активни хидроксилни метаболита, три от които се откриват в плазмата при хора. Проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че тези оксидативни метаболити се образуват главно посредством CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостатглюкуронид се образува главно от UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

#### Елиминиране

Фебуксостат се елиминира по чернодробен и бъбречен път. След 80 mg перорална доза  $^{14}\text{C}$ -белязан фебуксостат, приблизително 49% от дозата се открива в урината като: непроменен фебуксостат (3%), ацилглюкуронид 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 открива в изпражненията като: непроменен фебуксостат (12%), ацилглюкуронид на активното вещество (1%), неговите известни оксидативни метаболити и техните конюгати (25%) и други неизвестни метаболити (7%).

#### Бъбречно увреждане

След многократно прилагане на дози по 80 mg фебуксостат при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане,  $C_{\max}$  на фебуксостат не се променя в сравнение с лица с нормална бъбречна функция. Средната обща площ под кривата (AUC) на фебуксостат се увеличава приблизително 1,8-кратно от 7,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  в групата с нормална бъбречна функция до 13,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  в групата с тежко нарушена бъбречна функция.  $C_{\max}$  и AUC на активните метаболити се увеличават 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 прилагане на дози по 80 mg фебуксостат при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh) или умерено (клас В по Child-Pugh) чернодробно увреждане,  $C_{\max}$  и AUC на фебуксостат и на неговите метаболити не се променят значимо в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

#### Възраст

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



## Пол

След многократно перорално прилагане на фебуксостат при жени  $C_{\max}$  и AUC са по-високи съответно с 24% и 12%, отколкото при мъже, но коригираните спрямо телното  $C_{\max}$  и AUC са сходни при двата пола. Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Ефекти при неклиничните проучвания се наблюдават главно при експозиции, които надвишават максималната експозиция при хора.

Фармакокинетичното моделиране и симулация на данни при плъхове предполага, че при едновременно приложение с фебуксостат, прилаганата доза меркаптопурин/азатиоприн трябва да бъде намалена до 20% или по-малко от предходно предписаната доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вижте точка 4.4 и 4.5).

#### *Канцерогенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета*

При мъжки плъхове, статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходноклетъчен папилом и карцином) е установено 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 тип тумори 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 значими генотоксични ефекти на фебуксостат.

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

Няма данни за увреден фертилитет, тератогенни ефекти или увреждане на фетуса, дължащи се на фебуксостат. При високи дози е наблюдавана токсичност при майката, придружена от намаление на индекса на отбиване и забавено развитие на поколението при плъхове, при експозиция приблизително 4,3 пъти по-висока от тази при хора. Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове, при експозиция приблизително 4,3 пъти по-висока от експозицията при хора, и при бременни зайци с експозиция приблизително 13 пъти по-висока от тази при хора, не показват тератогенни ефекти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Ядро на таблетката*

Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат  
Коповидон



*Покритие на таблетката*

Орадрю II, жълт 85F42129 съдържащ:

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Железен оксид, жълт (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 за съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Комбинирани PVC/PVDC/Алуминиеви блистери и Al-PVC/PE/PVDC блистери

Фебуксостат Фармедикт 120 mg се предлага в PVC/PVDC/Алуминиеви блистери и Al-PVC/PE/PVDC блистери съдържащи 14, 28, 84 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

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

Reg. № 20250169

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

Дата на първо разрешаване: 20 май 2025 г.



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04/2025

