

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Febuxostat Alvogen / Фебуксостат Алвоген, 80 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Febuxostat Alvogen / Фебуксостат Алвоген, 80 mg филм-обложени таблети;
Една таблета содржи 80 mg фебуксостат (во форма на фебуксостат хемихидрат)

Експципиенси со познат ефект:

Febuxostat Alvogen / Фебуксостат Алвоген, 80 mg филм-обложени таблети;
Една таблета содржи 76.50 mg лактоза (во форма на лактоза монохидрат)

За целата листа на помошни супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложени таблети.

Febuxostat Alvogen / Фебуксостат Алвоген, 80 mg филм-обложени таблети
Бледо жолти до жолти, филм обложени таблети со форма на капсула, со
втиснато "80" на едната страна од таблетата, со димензии 16.5 mm x 7.0 mm $\pm$
5%.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Фебуксостат Алвоген е индициран за третман на хронична урикемија во случаи
каде што веќе се создадени депозити на урати (вклучително историја или
присуство на тофус и/или гихт артритис).

Фебуксостат Алвоген е индициран за употреба кај возрасни пациенти.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Препорачана перорална доза од Фебуксостат Алвоген е 80 mg, еднаш на ден, со
или без присуство на храна. Доколку по 2-4 недели серумската концентрација
на мочната киселина е $> 6 \text{ mg/dL}$ ($357 \mu\text{mol/L}$), треба да се размисли за примена
на Фебуксостат Алвоген 120 mg, еднаш на ден.

Фебуксостат Алвоген има доволно брзо дејство што овозможува ретестирање на
серумската концентрација на мочна киселина две недели по почеток со
третманот. Целта на третманот е да се достигне и одржува серумско ниво на
мочна киселина под 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$).

Се препорачува профилакса на влошување на гихтот во период од најмалку 6
недели (видете дел 4.4).



Постари лица

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постарите лица (видете дел 5.2).

Ренално оштетување

Не е целосно испитана ефикасноста и безбедноста од употреба на Фебуксостат Алвоген кај пациенти со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин <30 mL/мин, видете дел 5.2).

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со слабо или умерено ренално оштетување.

Хепатално оштетување

Не е целосно испитана ефикасноста и безбедноста од употреба на Фебуксостат Алвоген кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child Pugh класа C). Препорачаната доза кај пациентите со слабо хепатално оштетување изнесува 80 mg. Достапни се ограничени податоци за пациентите со умерено оштетена функција на црниот дроб.

Педијатриски пациенти

Не е испитана ефикасноста и безбедноста од употреба на Фебуксостат Алвоген кај деца на возраст под 18 години. Нема податоци од употреба на лекот кај оваа возрастна група на пациенти.

Начин на апликација

Перорална употреба.

Лекот Фебуксостат Алвоген треба да се аплицира преку устара, со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во дел 6.1 (погледнете и дел 4.8).

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Кардио-васкуларни нарушувања

Терапијата со фебуксостат не се препорачува кај пациенти со исхемична срцева болест или со конгестивна срцева инсуфициенција.

Во APEX и FACT студиите во вкупната група со фебуксостат била регистрирана статистички значајна зачестеност на кардиоваскуларни настани пријавени од страна на истражувачите (дефинирани крајни точки од соработката на испитувачи на анти-тромбоцити-АПТЦ, вклучително и кардиоваскуларна смрт, нефатален инфаркт на миокардот, нефатален инсулт) споредено со алопуринол групата (1.3 нс 0.3 настани на 100 пациенти годишно); ова не било забележано во CONFIRMS студијата (видете дел 5.1 за детален опис на студиите). Инциденцата на кардиоваскуларните АПТЦ кои ги забележал истражувачот во комбинираниите студии од фаза 3 (APEX, FACT и CONFIRMS) била 0.7 нс 0.6 случаи на 100 пациенти годишно. Во долгогодишните продолжени студии инциденците на кардиоваскуларните АПТЦ настаните кои ги забележал истражувачот биле 1.2 и 0.6 настани на 100 пациенти годишно за фебуксостат и алопуринол, соодветно. Не биле утврдени статистички значајни разлики ниту

кавална поврзаност со фебуксостат. Меѓу утврдените фактори на ризик кај овие пациенти биле медицинска историја на атеросклеротични заболувања и/или миокардијален инфаркт или конгестивна срцева инсуфициенција.



Алергија (хиперсензитивност) на лекот

По пуштање на лекот во промет забележани се ретки случаи на сериозни алергиски/хиперсензитивни реакции вклучително опасниот по живот Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза и акутна анафилактична реакција/шок.

Во најголемиот број случаи овие реакции се јавиле за време на првиот месец од третманот со фебуксостат. Некои, но не сите од овие пациенти пријавиле нарушување на реналната функција и/или претходна алергија на алопуринол.

Во некои случаи, тешките реакции на преосетливост, вклучително и реакција на лекот поврзана со еозинофилија и системски симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) биле придружени со појава на треска, ренално или хепатално учество.

Пациентите треба да се советуваат во врска со знаците и симптомите и внимателно да се следат за појава на симптоми на алергиски/хиперсензитивни реакции (видете дел 4.8). Доколку се јават сериозни алергиски/хиперсензитивни реакции, вклучително Stevens-Johnson-ов синдром, третманот со фебуксостат треба веднаш да се прекине бидејќи раното повлекување е асоцирано и со подобра прогноза. Доколку пациентот развие алергиска/хиперсензитивна реакција, вклучително Stevens-Johnson-ов синдром и акутна анафилактична реакција/шок третманот со фебуксостат не смее никогаш повторно да се воведи.

Акутни напади на гихт (ефект на влошување на гихт)

Со терапијата со фебуксостат не треба да се започнува додека акутниот напад на гихт целосно не се смири. По почеток со терапијата може да се јави ефект на влошување на гихтот како последица на промените во серумската концентрација на мочна киселина што резултира со мобилизација на уратите и ткивните депозити (видете дел 4.8 и 5.1). Заради можноста од влошување на гихтот, на почеток од третманот со фебуксостат се препорачува профилакса со НСАИЛ или колхицин во период од најмалку 6 месеци (видете дел 4.2).

Доколку во текот на третманот со фебуксостат дојде до влошување на гихтот терапијата не треба да се прекинува. Ефектот од влошувањето на гихтот треба напоредно да се решава, со терапија адаптирана според потребите на секој пациент индивидуално. Континуираниот третман со фебуксостат ја намалува фреквенцијата и интензитетот на влошувањето на гихтот.

Депозиција на ксантин

Кај пациентите кај кои интензитетот за создавање урати е значително зголемен (на пр. малигни болест и терапија на истите, Lesch-Nyhan-ов синдром) апсолутната концентрација на ксантин во урината, во ретки случаи може да порасне до вредности кои резултираат со таложење во уринарниот тракт.

Во отсуство на искуство од примена на лекот кај пациенти со Lesch-Nyhan-ов синдром, фебуксостат не се препорачува за употреба кај овие пациенти.

Меркаптурин/азатиоприн

Фебуксостат не се препорачува за употреба кај пациенти кои се на терапија со меркаптурин/азатиоприн. Доколку комбинираната терапија не може да се избегне пациентите треба внимателно да се следат. Со цел да се избегнат можните хематолошки ефекти се препорачува редукција на дозата од меркаптурин или азатиоприн (видете дел 4.5).

Приматели на трансплантирани органи



Во отсуство на искуство од употреба, фебуксостат не се препорачува за примена кај пациентите кои се приматели на трансплантирани органи (видете дел 5.1).

Theophylline

При ко-администрација на фебуксостат 80 mg и теофилин (единечна доза од 400mg) кај здрави субјекти не биле забележани никакви фармакокинетски интеракции (видете дел 4.5).

Фебуксостат 80 mg може да се употребува кај пациентите кои се на истовремена терапија со теофилин без да го зголеми ризикот од пораст на плазматската концентрација на теофилин. Нема податоци за примената на фебуксостат 120 mg.

Хепатални нарушувања

Во текот на спроведувањето на комбинираниите клинички студии од фаза 3 кај испитаниците третирани со фебуксостат биле забележани благи нарушувања на наодите на хепталните функционални тестови (5.0%). Се препорачува пред почеток на терапијата со фебуксостат како и периодично по започнување на лекувањето, да се проверува функцијата на црниот дроб (видете дел 5.1).

Нарушување на функцијата на тироидната жлезда

Кај пациентите на долготрајна терапија со фебуксостат за време на долготрајните, продолжени и отворени студии биле регистрирани зголемени вредности за TSH ($>5.5 \mu\text{IU/mL}$) (5.5%). При употреба на фебуксостат кај пациенти со нарушена функција на тироидната жлезда се препорачува зголемено внимание (видете дел 5.1).

Лактоза

Лекот Фебуксостат Алвоген содржи лактоза и не треба да се употребува кај пациенти со наследна и толеранција на галактоза, дефициенција на Lарр лактаза или синдром на малапсорпција на гликоза-галактоза.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза и може да се употребува кај пациенти кои се на диета со ограничен внес на натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Меркаптурин/азатиоприн

Заради механизмот на дејство на фебуксостат (инхибиција на ксантин оксидазата-КО) не се препорачува истовремена употреба со меркаптурин/азатиоприн. Инхибицијата на КО од страна на фебуксостат може да резултира со зголемени плазматски концентрации на меркаптурин/азатиоприн и последователна токсичност (видете дел 4.4). Не се изведени студии за интеракција со фебуксостат со лекови кои се метаболизираат преку КО.

Не се изведени студии за интеракција со фебуксостат со цитотоксична терапија.

Фебуксостат Алвоген 80 mg: нема податоци за безбедност од употреба на фебуксостат за време на хемотерапија.

Росиглитазон/супстрати на CYP2C8

Фебуксостат е докажан слаб инхибитор на CYP2C8 *ин витро*. Во студија спроведена кај здрави доброволци ко-администрацијата на 120 mg фебуксостат



QD со единечна перорална доза росиглитазон од 4 mg не влијаела врз фармакокинетиката на росиглитазон и неговиот метаболит N-десметил росиглитазон што укажува дека *ин vivo* фебуксостат не инхибитор на ензимот CYP2C8. Затоа, при ко-администрација на фебуксостат со росиглитазон или други супстрати на CYP2C8 не се очекува да има потреба од прилагодување на дозите на овие лекови.

Теофилин

Имајќи го во предвид искуството со осанатите инхибитори на КО кои го покачуваат циркулирачкото ниво на теофилин, била изведена студија за интеракција за проценка дали инхибицијата на КО предизвикана од фебуксостат ќе резултира со истиот ефект.

Резултатите од студијата покажале дека ко-администрацијата на фебуксостат 80 mg QD со единечна доза на теофилин 400 mg не влијаела врз фармакокинетиката ниту безбедноста од употреба на теофилин. Заради тоа, при конкомитантна апликација не се препорачуваат посебни мерки на претпазливост. Нема податоци за фебуксостат 120 mg.

Напроксен и останати инхибитори на глукуронидација

Метаболизмот на фебуксостат зависи од уридин глукуронизил трансфераза (Uridine Glucuronosyl Transferase –UGT) ензимите. Лековите кои ја инхибираат глукуронидацијата како НСАИЛ и пробенецид, теоретски можат да влијаат врз елиминацијата на фебуксостат. Кај здрави испитаници истовремената употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg, два пати на ден била асоцирана со пораст на експозицијата на фебуксостат (C_{max} 28%, AUC 41% и $t_{1/2}$ 26%). Во клиничките студии употребата на напроксен или други НСАИЛ/Сох-2 инхибитори не била поврзана со било какво клинички значајно зголемување на несаканите дејства.

Фебуксостат може да се ко-администрира со напроксен без притоа да има потреба од прилагодување на дозата на фебуксостат или напроксен.

Индуктори на глукуронидацијата

Потентните индуктори на UGT ензимите можат да доведат до зголемен метаболизам и намалена ефикасност на фебуксостат. Заради тоа, 1-2 недели по почеток од третманот со потентен индуктор на глукуронидацијата се препорачува следење на нивото на мочна киселина. И обратно, прекинот на третманот со индуктор на глукуронидацијата може да резултира со зголемени плазматски концентрации на фебуксостат.

Колхицин/индометацин/хидрохлоротиазид/варфарин

Фебуксостат може да се ко-администрира со колхицин или индометацин без притоа да има потреба од прилагодување на дозата на било кој од лековите.

Нема потреба од прилагодување на дозата ни при истовремена употреба на фебуксостат и хидрохлоротиазид.

Нема потреба од прилагодување на дозата при истовремена употреба на варфарин и фебуксостат. Кај здрави субјекти, апликацијата на фебуксостат (80 mg или 120 mg, еднаш на ден) и варфарин не влијаела врз фармакокинетиката на варфарин. Истовремената употреба со фебуксостат нема влијание врз активноста на INR и факторот VII.

Десипрамин/Супстрати на CYP2D6

Фебуксостат е докажан слаб инхибитор на CYP2D6 *ин vitro*. Во студија спроведена кај здрави доброволци употребата на 120 mg фебуксостат QD резултирала со среден пораст на AUC на десипрамин (супстрат на CYP2D6) од



22% што укажува на потенцијален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат врз CYP2D6 ензимот *ин vivo*. Според тоа, при ко-администрација на фебуксостат со други супстрати на CYP2D6 не се очекува да има потреба од прилагодување на дозата на било кој од лековите.

Антациди

Било докажано дека истовремениот перорален внес на анатаcid кој содржи магнезиум хидроксид и алуминиум хидроксид резултира со одложена ресорпција на фебуксостат (за околу 1 час) и 32%-тен пад на C_{max} , но не била забележана значајна промена на AUC. Отука произлегува дека фебуксостат може да се зема без разлика на употребата на антацидот.

4.6 Фретилитет, бременост и доење

Бременост

Податоците од многу ограничен број изложени бремености не укажуваат на било какви несакани ефекти на фебуксостат врз бременоста или врз здравјето на плодот/новороденчето. Студиите изведени кај животни не индицираат директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембрио-феталниот развој или партусот (видете дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик кај луѓе. Фебуксостат не треба да се употребува за време на бременост.

Доење

Не е познато дали фебуксостат се излачува во мајчиното млеко. Студиите изведени кај животни покажаже екскреција на активната супстанција во мајчиното млеко и нарушен развој на младенчињата во периодот на доење. Не може да се исклучи потенцијалниот ризик кај доенчињата кај човек. Фебуксостат не треба да се употребува во периодот на доење.

Фертилитет

Репродуктивните студии кај животни со примена на фебуксостат во дози до 48 mg/kg/ден не покажале дозно-зависни несакани дејства врз плодноста (видете дел 5.3). Не е познат ефектот на фебуксостат врз плодноста кај луѓе.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

За време на третманот пријавена е парестезија, вртоглавица, сомнолентност, и заматен вид. Пациентот треба да се предупреди да е посебено внимателен доколку вози, управува со машини или изведува други активности при кои е потребна концентрација и внимание се до постигнување на разумна сигурност дека лекот не ја загрозува способноста за изведување на овие активности.

4.8 Несакани ефекти

Збирен приказ на безбедносниот профил

Најчесто пријавени несакани дејства за време на клиничките студии (4,072 испитаници третирани со дози од 10 mg до 300 mg) и по пуштањето на лекот во промет кај пациентите со гихт се: влошување на симптомите на гихт, пореметување на хепаталната функција, дијареа, наузеа, главоболка, исип и едем. Овие несакани дејства воглавно биле со слаб или умерен интензитет. По пуштањето на лекот во промет пријавени се ретки случаи на тешки реакции на преосетливост на фебуксостат, од кои некои биле асоцирани со системски симптоми.



Табеларен приказ на несаканите ефекти

Според зачестеноста несаканите ефекти се поделени во следните категории: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), повремени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10.000$). Во секоја група на зачестеност, несаканите ефекти се прикажани по редослед од потешки кон полесни.

Табела 1: Несакани дејства забележани кај пациенти со гихт за време на комбинирањето, долготрајни, продолжени студии од фаза 3

Нарушувања на крвта и лимфното ткиво	<u>Ретко</u> Панцитопенија, тромбоцитопенија, агранулоцитоза*
Нарушувања на имуниот систем	<u>Ретко</u> Анафилактична реакција*, реакција на преосетливост на лекот*
Нарушувања на ендокриниот систем	<u>Повремено</u> Зголемено ниво на ТСХ во крвта
Нарушувања на окото	<u>Ретко</u> Заматен вид
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	<u>Често***</u> Влошување на гихтот <u>Повремено</u> Дијабетес мелитус, хиперлипидемија, намален апетит, зголемена телесна тежина <u>Ретко</u> Намалена телесна тежина, зголемен апетит, анорексија
Психијатриски нарушувања	<u>Повремено</u> Намалено либидо, инсомнија <u>Ретко</u> Нервоза
Нарушувања на нервниот систем	<u>Често</u> Главоболка <u>Повремено</u> Вртоглавица, парестезија, хемипареа, сомнолентност, нарушен вкус, хипоестезија, хипосмија
Нарушувања на увото и лабиринтот	<u>Ретко</u> Тинитус
Нарушувања на срцето	<u>Повремено</u> Атријална фибрилација, палпитации, ЕКГ абнормалности
Васкуларни нарушувања	<u>Повремено</u> Хипертензија, црвенило, топлотни бранови
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	<u>Повремено</u> Диспнеа, бронхитис, горно респираторни инфекции, кашлица



Нарушувања на дигестивниот систем	<u>Common</u> Дијареа**, наузеа <u>Повремено:</u> Абдоминална болка, абдоминална дистензија, гастроезофагеален рефлукс, повраќање, сува уста, диспепсија, констипација, зачестени столици, флатулентност, , гастроинтестинален дискомфорт <u>Ретко</u> Панкреатитис, улцерации во устата
Хепатобилијарни нарушувања	<u>Common</u> Пореметување на хепаталната функција** <u>Повремено</u> Холелитијаза <u>Ретко</u> Хепатитис, иктерус*, повреда на црниот дроб*
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	<u>Често</u> Исип (вклучително различни типови на исип пријавени со пониска фреквенција, видете подолу) <u>Повремено</u> Дерматитис, уртикарија, пруритус, дисколорација на кожата, лезии по кожата, петехии, макуларен исип, папуларен, макуло-папуларен исип. <u>Ретко</u> Токсична епидермална некролиза*, Stevens-Johnson-ов синдром*, ангиоедем*, реакција на лекот поврзана со еозинофилија и системски симптоми*, генерализиран исип (сериозен)*, еритем, ексфолијативен исип, фоликуларен исип, весикуларен исип, пустулозен исип, пруритичен исип*, еритематозен исип, морбилиформен
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво	<u>Повремено</u> Артралгија, артритис, мијалгија, мускулоскелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, мускулно затегање, бурзитис. <u>Ретко</u> Рабдомиолиза*, вкочанетост во зглобовите, мускулоскелетна вкочанетост
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	<u>Повремено</u> Ренално затајување, нефролитијаза, хематурија, полакиурија, протеинурија <u>Ретко</u> Тубулоинтерстицијаски нефритис*, ургентен нагон за
Нарушувања на репродуктивниот систем и Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	<u>Повремено</u> Ерекtilна дисфункција <u>Често</u> Едем <u>Повремено</u> Слабост, градна болка, дискомфорт во градите <u>Ретко</u> Жед



Лабораториски анализи	<u>Повремено</u> Зголемено ниво на амилаза во крвта, намален број на тромбоцити, намален број на бели крвни клетки, намален број на лимфоцити, зголемено ниво на креатинин во крвта, намален хемоглобин, зголемено ниво на уреа во крвта, зголемено ниво на триглицериди, зголемено ниво на холестерол, намален хематокрит, зголемено ниво на лактат дехидрогеназа, зголемено ниво на калиум во крвта <u>Ретко</u> зголемено ниво на гликоза во крвта, пролонгирано активирано парцијално тромбопластинско време, намален број на црвени крвни клетки, зголемено ниво на алакална фосфатаза во крвта, зголемено ниво на креатин фосфокиназа*
------------------------------	--

* несакани ефекти пријавени по пуштање на лекот во промет

** за време на клиничките студии од фаза 3, не-инфективна дијареа и абнормални наоди на функционалните тестови за хепар поврзани со третманот почесто се регистрирани кај пациентите кои примале истовремена терапија со колхицин.

***за инциденцата на појава на влошување на гихтот во рандомизираниите, контролирани клинички студии од фаза 3 видете дел 5.1

Опис на избраните несакани ефекти

Во пост-маркетиншкото следење забележани се ретки, сеиозни реакции на преосетливост на фебуксостат, вклучително Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза и анафилактична реакција/шок.

Stevens-Johnson-овиот синдром, токсичната епидермална некролиза се карактеризираат со прогресивен исип по кожата придружен со појава на пликови или мукозни лезии и иритација на окото.

Хиперсензитивните реакции на фебуксостат може да се асоцирани со следните симптоми: кожни реакции со инфилтрирани макулопапуларни ерупции, генерализиран или ексфолијативен исип, кожни лезии, фацијален едем, треска, хематолошки пореметувања како тромбоцитопенија и еозинофилија и зафатеност на еден или повеќе органи (хепар и бубрези, вклучително тубулоинтерстицијаски нефритис)(видете дел 4.4).

Влошувања на гихтот биле забележани набрзо по почеток на третманот и во текот на првите месеци а потоа, фреквенцијата на случаи на влошување на гихт опаѓа со текот на времето. Се препорачува да се прима профилакса за овој несакан ефект (видете дел 4.2 и 4.4).

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>



4.9 Предозирање

Во случај на предозираност, пациентите треба да примат симптоматска и супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамиски особини

Фармакотерапевтска група: лекови против гихт; инхибитори а синтеза на мочна киселина, АТС код: M04AA03.

Механизам на дејство

Мочната киселина е краен производ во метаболизмот на пурилот кај луѓе и настанува во следната каскадна реакција: хипоксантин – ксантин - мочна киселина. И двата чекори во спомнатата трансформација се катализирани од ксантин оксидазата (КО).

Фебуксостат е 2-арилтиазолен дериват кој го остварува својот терапевтски ефект на намалување на серумската коинцетрација на мочна киселина преку селективна инхибиција на КО.

Фебуксостат е потентен, не-пуриински инхибитор на КО со *ин витро* вредности на K_i инхибицијата помали од еден наномолар. Докажано е дека фебуксостат моќно ги инхибира и оксидираните и редуцираните форми на КО. Во терапевтски концентрации фебуксостат не ги инхибира другите ензими инволвирани во метаболизмот на пурилот или пиримидинот: гванин деаминаза, хипоксантин гванин фосфорибозил-трансфераза, оротатфосфорибозил-трансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пурин нуклеозид фосфорилаза.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на фебуксостат била докажана во три пилот студии од фаза 3 (двете пилот студии APEX и FACT и додатната CONFIRMS студија опишани подолу) спроведени кај 4101 пациент со хиперурикемија и гихт.

Во секоја од пилот студиите, фебуксостат манифестирал супериорност во однос на снижување и одржување на серумските концентрации на мочна киселина споредено со алопуринол.

Примарен параметар за следење на ефикасноста во студиите APEX и FACT бил процентот на пациенти кај кои серумските вредности за мочна киселина во последните три месеци биле $< 6.0 \text{ mg/dL}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/L}$). Во додатната студија од фаза 3, CONFIRMS, чии резултати станале достапни по издавањето на одобруението за пуштање на лекот во промет, примарен параметар за ефикасност бил процентот на пациенти кај кои серумските вредности за мочна киселина при последната посета на доктор биле $< 6.0 \text{ mg/dL}$. Во оваа студија не бил вклучен ниту еден пациент со извршена трансплантација на орган (видете дел 4.2).

APEX студија: плацебо контролираната студија на ефикасност на фебуксостат во однос на алопуринол (APEX) била рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична студија од фаза 3 со времетраење од 28 недели.

Илјада седумдесет и два (1072) биле случајно поделени да примаат: плацебо ($n=134$), фебуксостат 80 mg QD ($n=267$), фебуксостат 120 mg QD ($n=269$), фебуксостат 240 mg QD ($n=134$) или алопуринол (300 mg QD [$n=258$] за



пациентите со почетна вредност на серумски креатинин од >1.5 mg/dL и ≤ 2.0 mg/dL). Како доза за проценка на безбедноста била одредена дозата од 240 mg фебуксостат (два пати повисока од максималната препорачана доза).

Во APEX студијата била утврдена статистички значајна супериорност во намалување на серумските вредности на мочна киселина под 6 mg/dL (357 μ mol/L) на двата терапевтски протоколи (фебуксостат 80 mg QD и фебуксостат 120 mg QD протоколот) споредено со конвенционално употребуваните дози на алопуринол од 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10) (видете Табела 2 и Слика 1).

FACT студија: Фебуксостат – Алопуринол контролираната студија (FACT) била рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична студија од фаза 3 со времетраење од 52 недели. Седумстотини и шеесет (760) пациенти биле рандомизирани како што следи: фебуксостат 80 mg QD (n=256), фебуксостат 120 mg QD (n=251) или во група која примала алопуринол во доза од 300 mg QD (n=253).

FACT студијата покажала статистички значајна супериорност на фебуксостат како при дневна доза од 80 mg така и при доза од 120 mg QD наспроти конвенционално употребуваните дози на алопуринол од 300 mg во однос на намалување и одржување на серумските вредности на мочна киселина под 6 mg/dL (357 μ mol/L).

Во Табела 2 се сумирани резултатите од проценката на ефикасноста во однос на примарниот параметар на следње.

Табела 2: Удел на пациенти кај кои последните месечни серумски вредности на мочната киселина биле <6.0 mg/dL (357 μ mol/L)

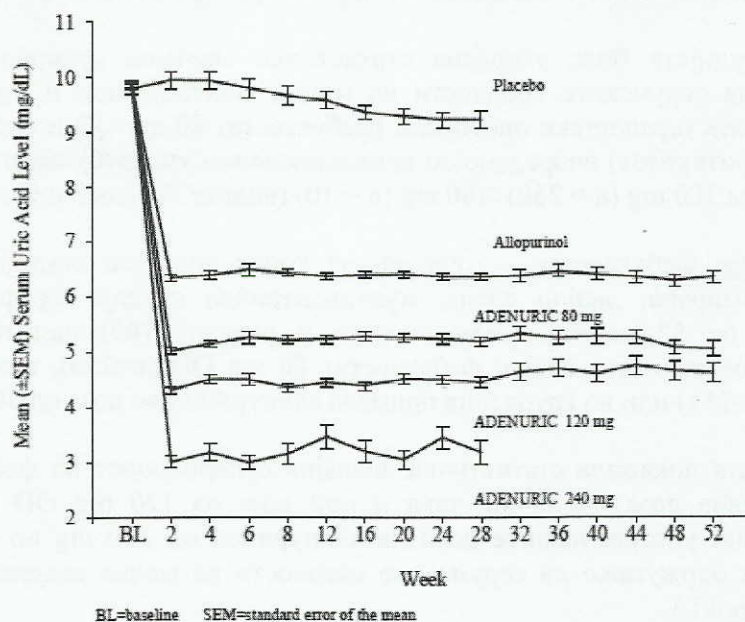
Студија	Фебуксостат 80 mg QD	Фебуксостат 120 mg QD	Алопуринол 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 недели)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 недели)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Комбинирани резултати	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
резултати од испитаниците кои примале или 100 mg QD (n=10: пациенти со серумски креатинин >1.5 и ≤ 2.0 mg/dL) или 300 mg QD (n=509) – употребени се за збирна анализа. * p < 0.001 нс алопуринол, # p < 0.001 нс 80 mg			

Ефектот на фебуксостат на намалување серумските концентрации на мочна киселина е брз и долготраен. При посетата во втората недела била измерена редукција на серумската вредност на мочна киселина до <6.0 mg/dL (357 μ mol/L) и истата е одржана во текот на целиот третман. Средната вредност на нивото на серумската концентрација на мочна киселина за секоја третирана група во двете пилот студии од фаза 3 е прикажана на слика 1.

Слика 1. Средни вредности на серумска концентрација на мочна киселина во комбинираните пилот студии од фаза 3.



Figure 1 Mean Serum Uric Acid Levels in Combined Pivotal Phase 3 Studies



Забелешка: 509 пациенти примиле алопуринол 300 mg QD; 10 пациенти со серумски креатинин >1.5 и <2.0 mg/dL примиле доза од 100 mg QD. (10 пациенти од вкупно 268 во студијата APEX). Како параметар за проценка на безбедноста од употребата на лекот во доза двојно повисока од максималната препорачана доза бил земен 240 mg фебуксостат.

CONFIRMS Студија: студијата CONFIRMS била рандомизирана, контролирана студија од фаза 3, со времетраење од 26 недели во која била споредена ефикасноста и безбедноста од употреба на фебуксостат 40 mg и 80 mg, со алопуринол 300 mg или 200 mg, кај пациенти со гихт и хиперурикемија. Две илјади двесте шеесет и девет (2269) пациенти по случаен избор биле поделени да примаат: фебуксостат 40 mg QD ($n=757$), фебуксостат 80 mg QD ($n=756$), или алопуринол 300/200 mg QD ($n=756$). Најмалку 65% од пациентите биле со слабо до умерено ренално оштетување (креатинински клиренс од 30-89 mL/мин). Во периодот на студијата (26 недели) била задолжителна апликацијата на профилакса против влошување на гихтот.

При последната посета, процентот на пациенти со серумска концентрација на урати под 6.0 mg/dL (357 $\mu\text{mol/L}$) изнесувал 45% кај групата која примала 40 mg фебуксостат, 67% кај фебуксостат 80 mg групата односно 42% кај групата која примала алопуринол 300/200 mg.

Примарен параметар на следење во подгрупата на испитаници со ренално оштетување

Во студијата APEX била проценета ефикасноста во група од 40 испитаници со нарушена функција на бубрезите (на пр. почетен серумски креатинин >1.5 mg/dL и ≤ 2.0 mg/dL). Кај лицата со ренално оштетување кои биле рандомизирани да примаат алопуринол, била одредена доза од 100 mg QD. Фебуксостат довел до постигнување на примарниот параметар за ефикасност кај 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD), и 60% (240 mg QD) од пациентите споредено со 0% во групата која примала алопуринол 100 mg QD и во плацебо групите.



Не биле забележани клинички сигнификантни разлики во процентуалното намалување на серумската концентрација на мочна киселина кај здрави субјекти без разлика на состојбата на нивната ренална функција (58% во групата со нормална ренална функција и 55% во групата доброволци со изразено оштетена функција на бубрезите).

Анализата на пациентите со гихт и пореметување на функцијата на бубрезите била проспективно дефинирана во студијата CONFIRMS и покажала дека фебуксостат има значајно поголема ефикасност во намалување на серумското ниво на урати до $< 6 \text{ mg/dL}$ во однос на алопуринол $300 \text{ mg}/200 \text{ mg}$ кај пациентите со гихт со слабо до умерено ренално оштетување (65% од пациентите вклучени во студијата).

Примарен параметар на следење во подгрупата на испитаници со серумска вредност на мочна киселина од $\geq 10 \text{ mg/dL}$

Околу 40% од пациентите (комбинирани податоци од APEX и FACT) имале почетна вредност за sUA од $\geq 10 \text{ mg/dL}$. Во оваа подгрупа на пациенти употребата на фебуксостат резултирала со достигнување на примарниот параметар за ефикасност (sUA $< 6.0 \text{ mg/dL}$ при последните 3 посети) кај 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD), и 66% (240 mg QD) од пациентите споредено со 9% во групата која примала алопуринол $300 \text{ mg}/100 \text{ mg}$ QD и 0 % во плацебо групите.

Во студијата CONFIRMS процентот на пациенти кај кои бил остварен основниот параметар на ефикасност (sUA $< 6.0 \text{ mg/dL}$ при последната посета) за пациентите со почетна серумска вредност на урати од $\geq 10 \text{ mg/dL}$ кои примале фебуксостат 40 mg QD бил 27% (66/249), за фебуксостат 80 mg QD 49% (125/254) и кај пациентите кои примале алопуринол $300 \text{ mg}/200 \text{ mg}$ QD 31% (72/230), соодветно.

Клинички исходи: процент на пациенти на кои им била потребна терапија за влошување на гихтот

APEX студија: за време на 8-неделниот период на профилакса, на поголем процент на субјекти во терапевтската група со фебуксостат 120 mg (36%) им било потребно да примаат терапија за нагла појава на влошување на гихтот споредено со групата која примала фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Нападите на влошување на гихтот биле интензивирани по периодот на профилаксата и постепено се намалиле со текот на времето.

Меѓу 46% и 55% од субјектите примиле терапија за појава на нагло влошување на симптомите на гихтот помеѓу 8-та и 28-та недела. Нагло влошување на симптомите на гихт во текот на последните 4 недели од студијата (од 24-та до 28-ма недела) било регистрирано кај 15% од пациентите кои примале фебуксостат (80, 120 mg), 14% (алопуринол 300 mg) и 20% од испитаниците од плацебо групите.

FACT студија: за време на 8-неделниот период на профилакса, на поголем процент на субјекти во терапевтската група со фебуксостат 120 mg (36%) им било потребно да примаат терапија за нагла појава на влошување на гихтот споредено со групата која примала фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). Нападите на влошување на гихтот биле интензивирани по периодот на профилаксата и постепено се намалиле со текот на времето (меѓу 6% и 70% од субјектите примиле терапија за појава на нагло влошување на симптомите на гихтот помеѓу 8-та и 52-та недела)



Нагло влошување на симптомите на гихт во текот на последните 4 недели од студијата (од 49-та до 52-ра недела) било регистрирано кај 6-8% од пациентите кои примале фебуксостат (80, 120 mg) и 11% од испитаниците од групата копја примала алопуринол 300 mg.

Процентот на пациенти на кои им била потребна терапија за акутен напад на гихт (APEX и FACT студии) бројно бил изразито понизок во групите кај кои по почетната, била достигната просечна серумска концентрација на мочна киселина под 6.0 mg/dL, <5.0 mg/dL или <4.0 mg/dL споредено со групите кај кои по иницијалната била достигната серумска концентрација на мочна киселина ≥ 6.0 mg/dL за време на последните 32 недели од терапијата (од 20-та до 24-та недела и од 49-52 недела).

Во текот на студијата CONFIRMS процентот на пациенти на кои им била потребна терапија поради нагло влошување на симптомите на гихтот (од ден 1 до месец 6) бил 31% и 25% за фебуксостат 80 mg и алопуринол групите, соодветно. Не била регистрирана разлика во бројот на пациенти на кои им била потребна терапија поради нагло влошување на симптомите на гихтот помеѓу групите кои примале фебуксостат 80 mg и 40 mg.

Отворени долготрајни студии

EXCEL Студија (C02-021): студијата Excel претставува тригодишно, отворено, мултицентрично, рандомизирано, алопуринол-контролирано продолжување на студиите за безбедност од фаза 3 за пациентите кои останале до крајот на пилот студиите оид фаза 3 (APEX или FACT). Во оваа студија биоле вклучени вкупно 1,086 пациенти кои примале: фебуксостат 80 mg QD (n=649), фебуксостат 120 mg QD (n=292) или алопуринол 300/100 mg QD (n=145). На околу 69 % од пациентите не им била потребна промена на терапијата за да се постигне одржување на стабилен третман. Од студијата биле исклучени пациентите кои имале три последователни мерења на нивото на серумска мочна киселина од >6.0 mg/dL.

Серумските концентрации на уратите биле одржани со текот на времето (на пр. 91% и 93% од пациентите кои биле на почетен третман со фебуксостат 80 mg и 120 mg, соодветно имале sUA <6 mg/dL во 36-тиот месец од студијата).

Тригодишните податоци покажуваат намалување на инциденцата на нагло влошување на ефектите на гихтот и кај помалку од 4% од пациентите била потребна терапија за овој несакан ефект (кај повеќе од 96% не била потребна терапија за нагло влошување на ефектите на гихтот) во интервали од 16-24 месеци и 30-36 месец од студијата.

Целосно повлекување на примарниот палпабилен тофус од почетните вредности до последната посета било постигнато кај 46% и 38%, од пациентите на конечна стабилна терапија со фебуксостат 80 или 120 mg QD, соодветно.

Студијата FOCUS (TMX-01-005) била петгодишно, отворено, мултицентрично испитување од фаза 2. Оваа студија е продолжување на студиите за безбедност за пациентите кои поминале 4 неделна двојно слепа студија со фебуксостат наречена TMX-00-004. Во студијата учествувале 116 пациенти кои на почеток од студијата примале фебуксостат 80 mg QD. Кај 62% од пациентите не било потребно прилагодување на дозата за да се одржи sUA <6 mg/dL а кај 38% било неопходно да се промени дозата за да се дојде до конечна стабилна доза.



Процентот на пациенти кои на последната посета имале серумска концентрација на урати $<6.0 \text{ mg/dL}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/L}$) изнесувал 80% (81-100%) за секоја од дозите на фебуксостат.

Во текот на клиничките студии од фаза 3, кај пациентите третирани со фебуксостат биле забележани благи абнормалности на функцијата на црниот дроб (5.0%). Овој процент бил сличен со процентот пријавен кај пациентите третирани со алопуринол (4.2%) (видете дел 4.4). Кај 5.5% од пациентите третирани со фебуксостат и 5.8% од оние кои примале терапија со алопуринол за време на долготрајните отворени продолжувања на студиите биле забележани зголемени вредности за TSH ($>5.5 \text{ } \mu\text{IU/mL}$) (видете дел 4.4).

5.2 Фармакокинетски особини

Кај здрави субјекти, максималната плазматска концентрација (C_{max}) и вкупната количина на лекот во крвта (површината под кривата на концентрацијата на фебуксостат во крвта во зависност од времето-AUC) се зголемува пропорционално со зголемување на дозата по еднакратна и повеќекратна апликација на дози од 10 mg - 120 mg. По употреба на фебуксостат во дози од 120 mg - 300 mg, се забележува поизразен пораст на AUC во однос на дозно-пропорционалното. Акумулацијата на лекот е занемарлива во дозна рамка од 10 mg до 240 mg, на секои 24 часа.. Фебуксостат има средно полувреме на елиминација($t_{1/2}$) од приближно 5-8 часа.

Фармакокинетските и фармакодинамските испитувања спроведени се кај 211 испитаници со хиперурикемија и гихт кои биле третирани со фебуксостат во дози од 40-240 mg QD. Воглавно, фармакокинетските параметри на фебуксостат проценети со овие анализи се во согласност со вредностите добиени кај здрави испитаници, што покажува дека здравите доброволци се репрезентативни за фармакокинетска/фармакодинамиска проценка на на лекот кај пациентите со гихт.

Ресорпција

Фебуксостат брзо (t_{max} of 1.0-1.5 h) и добро (минимум 84%) се ресорбира. По единечна или повеќекратна перорална апликација на дози од 80 и 120 mg, еднаш на ден, C_{max} е околу 2.8-3.2 $\mu\text{g/mL}$, и 5.0-5.3 $\mu\text{g/mL}$, соодветно. Не е испитана апсолутната биорасположивост на таблетарната фармацевтска форма на фебуксостат.

По повеќекратна перорална апликација на дози од 80 mg еднаш дневно или единечен внес на доза од 120 mg при високо масен оброк бил регистриран пад на C_{max} за 49% и 38% и на AUC за 18% и 16%, соодветно. Меѓутоа, во испитувањата не е забележана клинички значајна промена во процентот на намалување на серумската концентрација на мочна киселина (80 mg повеќекратна доза). Според тоа, фебуксостат може да се употребува независно од внесот на храна.

Дистрибуција

По перорален внес на фебуксостат во дози од 10-300 mg волуменот на дистрибуција при стабилна концентрација на лекот во плазмата (V_{ss}/F) се движи во рамките од 29 до 75 L.

Врзувањето за протеините од плазмата за фебуксостат е околу 99.2%, (примарно за албумин), и е константно при употреба на дози од 80 и 120 mg. Врзувањето за плазматските протеини на активните метаболити варира околу 82% до 91%.



Биотрансформација

Фебуксостат подлежи на интензивен метаболизам по пат на коњугација преку ензимскиот систем на уридин дифосфат глукуронозилтрансфераза (UDPGT) и оксидација преку ензимите на цитохром P450 (CYP). Идентификувани се четири фармаколошки активни метаболити, од кои три се појавуваат во плазмата кај луѓе.

Студиите изведени *ин витро* врз хумани хепатални микрозомии покажуваат дека оксидативните метаболити примарно се создаваат со посредство на CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9 а фебуксостат глукурмниот се создава примарно со посредство на UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

Елиминација

Фебуксостат се елиминира преку црниот дроб и бубрезите. По перорална апликација на доза од 80 mg фебуксостат маркиран со ^{14}C , околу 49% од внесената доза е детектирана во урината и тоа 3% во непроменета форма, 30% како ацил глукуронид на активната супстанција, 13% како познати метаболити создадени со оксидација и нивни коњугати и 3% во форма на други непознати метаболити.

Покрај уринарната секреција, околу 45% од внесената доза е детектирана во фецесот и тоа 12% како непроменет фебуксостат, 1% како ацил глукуронид на активната супстанција, 25% како познати метаболити создадени со оксидација и нивни коњугати и 7% во форма на други непознати метаболити.

Пациенти со ренално оштетување

По мултипла апликација на дози од 80 mg фебуксостат кај пациенти со слабо, умерено или тешко ренално оштетување не била регистрирана промена на C_{max} на фебуксостат во однос на пациентите со нормална ренална функција.

Средната вкупна AUC на фебуксостат се зголемила за околу 1.8-пати (од 7.5 $\mu\text{g h/mL}$ во групата со нормална ренална функција на 13.2 $\mu\text{g h/mL}$ во групата пациенти со тешко ренално оштетување). C_{max} и AUC на активните метаболити се зголемиле за 2- и 4-пати, соодветно. И покрај тоа, нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со слабо или умерено ренално оштетување.

Пациенти со хепатално оштетување

По мултипла апликација на дози од 80 mg of фебуксостат кај пациенти со слабо (Child-Pugh класа A) или умерено (Child-Pugh класа B) хепатално оштетување не била регистрирана значајна промена на C_{max} на фебуксостат и неговите метаболити споредено со субјектите со нормална хепатална функција.

Не се спроведени студии кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh класа C).

Возраст

По мултипла апликација на перорални дози кај постари лица не била регистрирана значајна промена AUC на фебуксостат и неговите метаболити споредено со помладите испитаници.

Пол

По мултипла апликација на перорални дози од фебуксостат, вредностите за C_{max} и AUC биле за 24% и 12% повисоки кај жени во однос на мажи, соодветно. Меѓутоа, корегираниите вредности врз основа на телесната тежина на C_{max} и AUC биле приближни кај испитаниците од двата пола. Не е потребно корегирање на дозата во однос на полот на пациентите.



5.3 Предклинички податоци за безбедност

Ефектите на лекот во претклиничките студии биле воглавно проучувани по употреба на дози на лекот кои се повисоки од максималните дози на кои се изложени испитаниците при клиничките испитувања.

Карциногенеза, мутагенеза, нарушувања на фертилитетот

Кај машки примероци на стаорци било забележано статистички значајно зголемување на туморите на бешика (папилом на транзициониот епител и карцином) и тоа само во поврзаност со ксантинските калкулуси во групата која примала високи дози (приближно 11 пати повисоки од оние на кои е изложена човечката популација).

Не бил забележан значителен пораст на зачестеноста на било кој друг тип на тумор ниту кај женките ниту кај мажјациите кај глвците и стаорците. Овие наоди се сметаат за последица на специфичниот метаболизам на пиринот и составот на урината на дадената врста експериментални животни и немаат клиничка релевантност.

Стандардниот сет тестови за генотоксичност не открил ниту еден биолошки релевантен генотоксичен ефект на фебуксостат.

Покажано е дека фебуксостат аплициран во перорални дози до 48 mg/kg/ден нема влијание врз плодноста и репродуктивната способност на мажјациите и женките од стаорци.

Не постојат докази за нарушена плодност, тератогени ефекти или оштетувања на фетусот поврзани со употребата на фебуксостат. Бил забележан висок степен на токсичност кај бремените женки-стаорци придружен со редукција на индексот на доење и нарушен развој на младенчињата при примена на дози кои се за 4.3 пати поголеми од дозите на кои е изложена човечката популација. Испитувањата за тератогеност, изведени кај бремени женки на стаорци по изложување на дози кои се за 4.3 пати поголеми од дозите на кои е изложена човечката популација, односно кај бремени зајаци изложени на 13 пати повисоки дози не откриле постоење на тератогени ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

- лактоза монохидрат,
- микрокристална целулоза (E460),
- хидроксипропил целулоза (E463),
- кроскармелоза натриум,
- колоиден анхидриран силициум (E551),
- магнезиум стеарат (E470b).

Филм-обложување:

- поливинил алкохол (E1203),
- талк (E553b),
- титаниум диоксид (E171),
- макрогол 3350 (E1521),
- метакрилична киселина – етил акрилат кополимер (1:1) (Type A),
- жолт железен оксид (E172),



- натриум хидроген карбонат (E500(ii)).

6.2 Инкопатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Специјални мерки на чување

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

6.5 Состав и содржина на пакувањето

Алуминиум-OPA/Alu/PVC или Алуминиум-PVC/PE/PVDC блистери.

Фебуксостат Алвоген е достапен во пакување со 28 филм-обложени таблети/кутија.

6.6 Специјални мерки за ракување со лекот

Неупотребената количина од лекот треба да се отстрани во согласност со важечките прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Гевелија

Ул.Борис Кидрич бб

1480 Гевгелија

Република Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018

