

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фебуксостат Кгка 80 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg фебуксостат (*febuxostat*).

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

- лактоза (като монохидрат): 73 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Почти розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна. Размери на таблетката: приблизително 16 mm × 8 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Фебуксостат Кгка 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).

Фебуксостат Кгка е показан при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза Фебуксостат Кгка е 80 mg един път дневно, независимо от храната. Ако пикочната киселина в серума е > 6 mg/dl (357 μmol/l) след 2-4 седмици, може да се обмисли прилагането на Фебуксостат Кгка 120 mg един път дневно.

Фебуксостат Кгка действа достатъчно бързо, което позволява повторно изследване на пикочната киселина в серума след 2 седмици. Терапевтичната цел е да се понижи и поддържа пикочната киселина в серума под 6 mg/dl (357 μmol/l).

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

#### *Хора в старческа възраст*

Не се налага адаптиране на дозата при хора 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 при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh Class C) не са проучвани. Препоръчителната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане е 80 mg. Има ограничена информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Фебуксостат Кгкк при деца под 18-годишна възраст не са доказани. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение

Фебуксостат Кгкк 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**

#### Сърдечносъдови заболявания

При пациенти с предшествващи сериозни сърдечносъдови заболявания (напр. инфаркт на миокарда, инсулт или нестабилна стенокардия), по време на разработването на продукта и в едно проучване след разрешаване за употреба (CARES), е наблюдаван по-голям брой летални сърдечносъдови събития при фебуксостат в сравнение с алопуринол. Въпреки това, в последващо проучване след разрешаване за употреба (FAST), фебуксостат се явява неинфериорен спрямо алопуринол по отношение на честотата, както на летални, така и на нелетални сърдечносъдови събития.

Лечението при тази група пациенти трябва да се извършва внимателно и те трябва да се наблюдават редовно.

За повече подробности относно безопасността по отношение на сърдечносъдовата система на фебуксостат вижте точка 4.8 и точка 5.1.

#### Алергия към лекарствения продукт/свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит рядко са докладвани сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително животозастрашаващите синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и остра анафилактична реакция/шок. В повечето случаи тези реакции възникват по време на първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти, са съобщили за бъбречно увреждане и/или предшествваща свръхчувствителност към алопуринол.

Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), се свързват в някои случаи с висока температура, хематологично, бъбречно и чернодробно засягане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за симптоми на алергични реакции/реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Лечението с фебуксостат трябва веднага да бъде спряно, ако възникнат сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, тъй като ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза. Ако пациент е развил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, лечението с фебуксостат не трябва никога да бъде започвано отново при този пациент.

#### Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)

Лечението с фебуксостат не трябва да се започва преди острата подагрозна криза да е напълно отзвучала. Подагрозни пристъпи могат да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от тъканните депа (вж. точка 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъпа с НСПВС или колхицин (вж. точка 4.2).

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

#### Отлагане на ксантин

При пациенти със силно повишена скорост на образуване на урати (напр. злокачествено заболяване и неговото лечение, синдром на Lesch-Nyhan) абсолютната концентрация на ксантин в урината може, в редки случаи, да се повиши достатъчно и да доведе до отлагане в пикочните пътища. Поради липса на опит с фебуксостат, употребата му при тези популации не се препоръчва.

#### Меркаптопурин/азатиоприн

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

Когато комбинацията не може да се избегне се препоръчва намаляване на дозите на меркаптопурин/азатиоприно 20% или по-малко от предходната предписана доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точки 4.5 и 5.3).

Пациентите трябва да се мониторират отблизо и дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва да бъде коригирана впоследствие въз основа на оценката на терапевтичния отговор и началото на евентуални токсични ефекти.

#### Реципиенти на органични присадки

Поради липсата на опит при реципиенти на органични 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 хора (вж. точка 4.5).

Фебуксостат 80 mg може да се употребява при пациенти, лекувани едновременно с теофилин, без риск от увеличение на плазмените нива на теофилин. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

#### Чернодробни нарушения

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

Чернодробен функционален тест се препоръчва преди започване на терапия с фебуксостат и периодично след това, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

#### Тироидни заболявания

Повишени стойности на TSH (>5,5  $\mu$ IU/ml) са наблюдавани при пациенти на продължително лечение с фебуксостат (5,5%) при дългосрочни отворени разширени проучвания. Налага се

повишено внимание, когато фебуксостат се употребява при пациенти с нарушена тироидна функция (вж. точка 5.1).

#### Помощни вещества

Фебуксостат Кгка съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) 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 по отношение на инхибирането 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 се намали до 20% или по-малко от предходната предписана доза (вж. точки 4.4 и 5.3).

Адекватността на предложената корекция на дозата, която се основава на моделиране и симулационен анализ от предклинични данни при плъхове, е потвърдена от резултатите от клинично проучване за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци, приемащи азатиоприн 100 mg самостоятелно и понижена доза на азатиоприн (25 mg) в комбинация с фебуксостат (40 или 120 mg).

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с друга цитотоксична химиотерапия. Няма данни относно безопасността на фебуксостат по време на друга цитотоксична терапия.

##### Розиглитазон/СYP2C8 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на СYP2C8 *in vitro*. При проучване при здрави участници, 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-дисметил розиглитазон, което показва, че фебуксостат не е инхибитор на СYP2C8 ензима *in vivo*. Ето защо не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с розиглитазон или други СYP2C8 субстрати да налага адаптиране на дозата на тези съединения.

##### Теофилин

Проведено е проучване за взаимодействие при здрави хора с фебуксостат, за да се оцени дали инхибирането на КО може да причини повишение на циркулиращите нива на теофилин, както е съобщено при други инхибитори на КО. Резултатите от проучването показват, че едновременното прилагане на фебуксостат 80 mg еднократно дневно с еднократна доза теофилин 400 mg не оказва ефект върху фармакокинетиката или безопасността на теофилин. Ето защо не се налага повишено внимание, ако фебуксостат 80 mg и теофилин се прилагат едновременно. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

##### Напроксен и други инхибитори на глюкуронирането

Метаболизмът на фебуксостат зависи от уридин глюкуронил трансферазни (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробеницид, теоретично биха могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора, едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg два пъти дневно, е свързана с

повишена експозиция на фебуксостат ( $C_{\max}$  28%, AUC 41% и  $t_{1/2}$  26%). При клинични проучвания, употребата на напроксен или други НСПВС/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 глюкуронирането

Мощни индуктори на UGT ензимите биха могли да доведат до повишен метаболизъм и намалена ефикасност на фебуксостат. Поради това се препоръчва проследяване на пикочната киселина в серума 1-2 седмици след началото на лечение с мощен индуктор на глюкуронирането. Обратно, прекъсване на лечението с индуктор би могло да доведе до повишени плазмени нива на фебуксостат.

#### Колхицин/индометацин/хидрохлоротиазид/варфарин

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

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

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

#### Дезипрамин/CYP2D6 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6 *in vitro*. При проучване при здрави участници, 120 mg Фебуксостат Кгкка дневно е довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамина, CYP2D6 субстрат, показвайки потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху CYP2D6 ензима *in vivo*. Поради това, не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с други CYP2D6 субстрати да изисква адаптиране на дозата на тези съединения.

#### Антиациди

Установено е, че едновременното приемане на антиацид, съдържащ магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид забавя абсорбцията на фебуксостат (приблизително 1 час) и причинява 32% намаление на  $C_{\max}$ , но не е наблюдавана значима промяна на AUC. Поради това, фебуксостат може да се приема независимо от употребата на антиацид.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Данните от много ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не показват нежелани ефекти на фебуксостат върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се използва по време на бременност.

#### Кърмене

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

#### Фертилитет

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

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

При употребата на фебуксостат са докладвани 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 Krka няма да повлияе неблагоприятно изпълнението.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4 072 лица, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg), постмаркетинговото проучване за безопасност (FAST study: 3001 участници са лекувани с дози от 80 mg до 120 mg) и при постмаркетинговия опит са подагрозни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, замаяност, диспнеа, обрив, сърбеж, артралгия, миалгия, болка в крайниците, оток и умора. Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки до умерени по тежест. Рядко при постмаркетинговия опит са възникнали сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, някои от които са свързани със системни симптоми и редки събития на внезапна сърдечна смърт.

##### Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

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

При всяко групиране нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при комбинирани фаза 3 дългосрочни продължения на проучвания, постмаркетингово проучване за безопасност и постмаркетингов опит

Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза*, анемия <sup>#</sup>
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм <sup>#</sup>
Нарушения на очите	<u>Нечести</u> Замъглено зрение <u>Редки</u> Запушване на ретиналната артерия <sup>#</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести***</u> Подагрозен пристъп <u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теллото

	<u>Редки</u> Понижаване на теллото, повишен апетит, анорексия, хиперлипидемия
Психични нарушения	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние <u>Редки</u> Нервност, депресивно настроение <sup>#</sup> , нарушения на съня <sup>#</sup>
Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Главоболие, замаяност <u>Нечести</u> Парестезия, хемипареза, летаргия <sup>#</sup> , сомнолентност, променен вкус, хипоестезия, хипосмия <u>Редки</u> Агеузия <sup>#</sup> , усещане за парене <sup>#</sup>
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Нечести</u> Тинит <u>Редки</u> <u>Вертиго</u> <sup>#</sup>
Сърдечни нарушения	<u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ, аритмия <sup>#</sup> <u>Редки</u> Внезапна сърдечна смърт*
Съдови нарушения	<u>Нечести</u> Хипертония, зачервяване, горещи вълни <u>Редки</u> Циркуларен колапс <sup>#</sup>
Респираторни нарушения	<u>Чести</u> Диспнея <u>Нечести</u> Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища <sup>#</sup> , кашлица, хрема <sup>#</sup> <u>Редки</u> <u>Пневмония</u> <sup>#</sup>
Стомашно-чревни нарушения	<u>Чести</u> Диария **, гадене <u>Нечести</u> : Абдоминална болка, абдоминална болка в горната част <sup>#</sup> , раздуване на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, констипация, чести изхождания, флатуленция, гастроинтестинален дискомфорт, язви в устата, подуване на устните <sup>#</sup> , панкреатит <u>Редки</u> Стомашно-чревна перфорация <sup>#</sup> , стоматит <sup>#</sup>
Хепато-билиарни нарушения	<u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция** <u>Нечести</u> Холелитиаза <u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*, чернодробно увреждане*, холецистит <sup>#</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу), пруритус <u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, обезцветяване на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, хиперхидроза, алопеция, екзема <sup>#</sup> , еритем,



	<p>нощно изпотяване<sup>#</sup>, псориазис<sup>#</sup>, сърбящ обрив<sup>#</sup></p> <p><u>Редки</u></p> <p>Токсична епидермална некролиза*, Синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*, генерализиран обрив (сериозен)*, екسفолитивен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, морбилиформен обрив</p>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<p><u>Чести</u></p> <p><u>Артралгия, миалгия, болка в крайниците<sup>#</sup></u></p> <p><u>Нечести</u></p> <p>Артрит, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит, подуване на ставите<sup>#</sup>, болки в гърба<sup>#</sup>, мускулно-скелетна скованост<sup>#</sup>, скованост на ставите</p> <p><u>Редки</u></p> <p>Рабдомиолиза*, неотложни позиви за уриниране, инфекция на пикочните пътища<sup>#</sup></p>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p><u>Нечести</u></p> <p>Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия, неотложни позиви за уриниране<sup>#</sup>, инфекции на уринарния тракт<sup>#</sup></p> <p><u>Редки</u></p> <p>Тубулоинтерстициален нефрит*</p>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<p><u>Нечести</u></p> <p>Еректилна дисфункция</p>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<p><u>Чести</u></p> <p>Едем, умора</p> <p><u>Нечести</u></p> <p>Болка в гърдите, усещане на дискомфорт в гърдния кош, болка<sup>#</sup>, неразположение<sup>#</sup></p> <p><u>Редки</u></p> <p>Жажда, усещане за горещина<sup>#</sup></p>
Изследвания	<p><u>Нечести</u></p> <p>Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта, повишение на INR<sup>#</sup></p> <p><u>Редки</u></p> <p>Повишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта; повишена креатин фосфокиназа в кръвта*</p>
Нараняване, отравяне и усложнения след процедури	<p><u>Нечести</u></p> <p>Контузии<sup>#</sup></p>

\* Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

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

\*\*\* Вижте точка 5.1 за честота на подагрозни пристъпи в отделни фаза 3 рандомизирани контролирани проучвания.

<sup>#</sup> Нежелани реакции от постмаркетингови проучвания за безопасност

#### Описание на избрани нежелани реакции

При постмаркетинговият опит са възникнали редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и анафилактична реакция/шок. Синдромът на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза се характеризират с прогресиращи кожни обриви, свързани с появата на мехури или лезии на лигавицата и възпаление на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтриращи макулопапулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и еозинофилия и единично или множествено органно засягане (на черния дроб и бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани скоро след началото на лечението и по време на първите месеци. След това, честотата на подагрозни пристъпи намалява в зависимост от времето. Профилактиката на подагрозни пристъпи е препоръчителна (вж. точка 4.2 и 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### **4.9 Предозиране**

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

#### Механизъм на действие:

Пикочната киселина е крайният продукт 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-арилтиазолов дериват, който осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочната киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен, не-пуринов селективен инхибитор на КО (НП-СИКО) с *in vitro* K<sub>i</sub> стойност на инхибиране по-малка от един наномол. Установено е, че фебуксостат мощно инхибира, както окислената, така и редуцираната форма на КО. При терапевтични концентрации, фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма на пурины или пиримидини, по-специално гуанин деаминаза, хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пурин нуклеозид фосфорилаза.

#### Клинична ефикасност и безопасност:

Ефикасността на фебуксостат е доказана при три основни фаза 3 проучвания (двете основни APEx и FACT проучвания и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу), проведени при 4101 пациенти с хиперурикемия и подагра. При всяко основно фаза 3 проучване, фебуксостат е показал по-добра способност да понижи и поддържа серумните нива на

пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEX и FACT е съотношението на пациентите, чиито последни 3 месечни серумни нива на пикочната киселина са <6,0 mg/dl (357 µmol/l). В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са налични след издаването на разрешението за употреба на фебуксостат, първичната крайна точка за ефикасност е дялът пациенти, при които серумните нива на пикочната киселина са <6,0 mg/dl при последното посещение. Пациенти с органични присадки не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.2).

**APEX проучване:** Алопуринол и плацебо-контролирано проучване за ефикасност на фебуксостат (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) (APEX) е фаза 3, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1 072) 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 пациенти с изходен серумен креатинин ≤1,5 mg/dl или 100 mg веднъж дневно [n=10] при пациенти с изходен серумен креатинин >1,5 mg/dl и ≤2,0 mg/dl). Двеста и четиридесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчителната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

Проучването APEX показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg веднъж дневно и фебуксостат 120 mg веднъж дневно *срещу* рамената на лечение с конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10), понижавайки sUA под 6 mg/dl (357 µmol/l) (вж. таблица 2 и фигура 1).

**FACT проучване:** Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (FACT) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, 52-седмично проучване. Седемстотин и шестдесет (760) пациенти са рандомизирани 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 *срещу* рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg, понижавайки и поддържайки sUA под 6 mg/dl (357 µmol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите от първичните крайни точки за ефикасност:

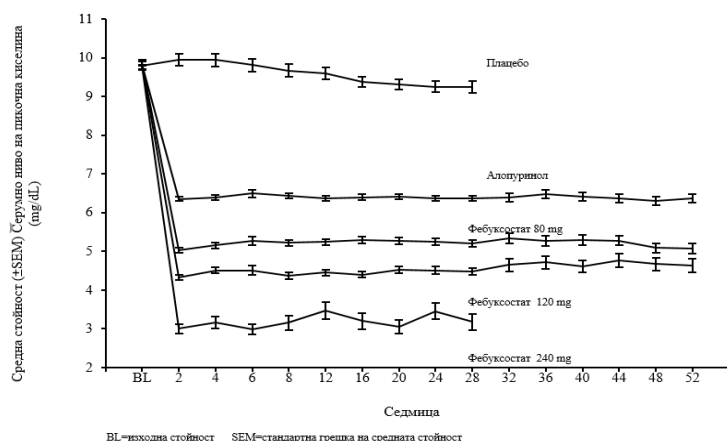
**Таблица 2**  
Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина <6,0 mg/dl (<357 µmol/l)  
Последни 3 месечни визити

Проучване	фебуксостат 80 mg веднъж дневно	фебуксостат 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300/ 100 mg веднъж дневно <sup>1</sup>
APEX (28 седмици)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 седмици)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Комбинирани резултати	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
<sup>1</sup> резултатите при хора, получаващи или 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със серумен креатинин >1,5 и ≤2,0 mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509) са събрани за анализите. * p < 0,001 срещу алопуринол, # p < 0,001 срещу 80 mg			

Способността на фебуксостат да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до <6,0 mg/dl (357 µmol/l) е

отбелязано при визитата на Седмица 2 и е поддържано по време на цялото лечение. Средните серумни нива на пикочната киселина във времето при всяка група на лечение от двете основни фаза 3 проучвания са показани на фигура 1.

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



Забележка: 509 пациенти получават алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин  $>1,5$  и  $\leq 2,0$  mg/dl получават доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268 при проучването APEx). 240 mg фебуксостат са използвани за оценка на безопасността на фебуксостат при два пъти най-високата препоръчителна доза.

Проучване CONFIRMS: проучването CONFIRMS е фаза 3, рандомизирано, контролирано, 26-седмично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на фебуксостат 40 mg и 80 mg в сравнение с алопуринол 300 mg или 200 mg при пациенти с подагра и хиперурикемия. Две хиляди двеста шестдесет и девет (2269) пациента са рандомизирани на: фебуксостат 40 mg веднъж дневно ( $n=757$ ), фебуксостат 80 mg веднъж дневно ( $n=756$ ) или алопуринол 300/200 mg веднъж дневно ( $n=756$ ). Най-малко 65% от пациентите са с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна по време на 26-седмичния период.

Дялът пациенти със серумни нива на пикочна киселина  $< 6,0$  mg/dl (357  $\mu\text{mol/l}$ ) при последното посещение е съответно 45% за 40 mg фебуксостат, 67% за фебуксостат 80 mg и 42% за алопуринол 300/200 mg.

#### Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с бъбречно увреждане

Проучването APEx оценява ефикасността при 40 пациенти с бъбречно увреждане (т.е., изходна стойност на серумен креатинин  $> 1,5$  mg/dl и  $\leq 2,0$  mg/dl). При хора с бъбречно увреждане, рандомизирани на алопуринол, пределната доза е 100 mg веднъж дневно. Фебуксостат достига първичната крайна точка за ефикасност при 44% (80 mg веднъж дневно), 45% (120 mg веднъж дневно) и 60% (240 mg веднъж дневно) от пациентите, в сравнение с 0% при групите на алопуринол 100 mg веднъж дневно и плацебо.

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

Анализ на пациентите с подагра и бъбречно увреждане, проспективно определен в проучването CONFIRMS, показва, че фебуксостат е сигнификантно по-ефективен за понижаване на серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6 mg/dl в сравнение с алопуринол 300 mg/200 mg при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65% от проучваните пациенти).

*Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с sUA ≥ 10 mg/dl*

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

В проучването CONFIRMS дялът на пациентите, които достигат до първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl при последното посещение) за пациенти с начални серумни нива на пикочната киселина > 10 mg/dl лекувани с фебуксостат 40 mg веднъж дневно е 27% (66/249), с фебуксостат 80 mg веднъж дневно е 49% (125/254) и с алопуринол 300 mg/200 mg веднъж дневно е 31% (72/230).

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

Проучване APEX: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Пристъпите се увеличават след профилактичния период и постепенно намаляват с времето. Между 46% и 55% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. седмица до 28. седмица. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 24-28) се наблюдават при 15% (фебуксостат 80, 120 mg), 14% (алопуринол 300 mg) и 20% (плацебо) от лицата.

Проучване FACT: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо двете групи лекувани с фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). След 8-седмичния профилактичен период, честотата на пристъпи се увеличава и след това постепенно намалява с времето (64% и 70% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. до 52. седмица). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6-8% (фебуксостат 80 mg, 120 mg) и 11% (алопуринол 300 mg) от лицата.

Дялът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (APEX и FACT проучвания) е числено по-ниско в групите, които след изходното ниво са достигнали средно ниво на урати в серума <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl или <4,0 mg/dl, сравнени с групата, която след изходното ниво е достигнала средно ниво на урати в серума ≥6,0 mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали Седмица 20 - Седмица 24 до Седмица 49 - 52).

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

*Дългосрочни, отворени, разширени проучвания*

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

Серумните нива на пикочна киселина се поддържат във времето (т.е. 91% и 93% от пациентите на начално лечение съответно с фебуксостат 80 mg и 120 mg са със серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl на 36 месец).

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

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

Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно, фаза 2, отворено, многоцентрово, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили 4-седмично двойносляпо дозиране на фебуксостат в проучването TMX-00-004. Включени са 116 пациенти, които получават начално фебуксостат 80 mg веднъж дневно. При 62% от пациентите не се изисква коригиране на дозата за поддържане на серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl, а при 38% от пациентите се изисква коригиране на дозата за достигане на стабилна крайна доза.

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

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

#### *Постмаркетингови дългосрочни проучвания*

Проучването CARES е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо неинferиорно изпитване, което сравнява сърдечносъдовите резултати при фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с подагра и анамнеза за значими сърдечносъдови заболявания, включително инфаркт на миокарда, хоспитализация поради нестабилна ангина, процедура по коронарна или мозъчна ревакуларизация процедура, инсулт, хоспитализация по повод транзиторна исхемична атака, периферно съдово заболяване или захарен диабет с данни за микроваскуларно или макроваскуларно заболяване. За достигане на sUA под 6 mg/dl, дозата фебуксостат се титрира от 40 mg до 80 mg (независимо от бъбречната функция), а дозата алопуринол се титрира на стъпки по 100 mg от 300 до 600 mg при пациенти с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен и от 200 до 400 mg при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен.

Първичната крайна точка на CARES е времето до първа поява на MACE, съставна от нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт, сърдечносъдова смърт или нестабилна ангина със спешна коронарна ревакуларизация.

Крайните точки (първични и вторични) се анализират според ИТТ (intention to treat, с намерение за лечение) анализ, който включва всички участници, които са рандомизирани и получават поне една доза от лечението в двойносляпото изпитване.

Общо 56,6% от пациентите преустановяват изпитвано лечение преждевременно и 45% от пациентите не завършват всички визити от изпитването.

Общо 6 190 пациенти са проследени с медиана от 32 месеца, а медианата на продължителността на експозицията е 728 дни за пациентите в групата на фебуксостат (n=3098) и 719 дни в групата на алопуринол (n=3092). Първичната MACE крайна точка възниква със сходна честота в групите, лекувани с фебуксостат и алопуринол (съответно 10,8% спрямо 10,4% от пациентите; HR 1,03; двустранно повторен 95% CI 0,89-1,21).

При анализ на отделните компоненти на MACE, честота на сърдечносъдова смъртност е по-висока при фебуксостат спрямо алопуринол (4,3% спрямо 3,2% от пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Честотата на другите MACE събития е сходна в групите на фебуксостат и

алопуринол – нефатален инфаркт на миокарда (3,6% спрямо 3,8% от пациентите; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), нефатален инсулт (2,3 спрямо 2,3% от пациентите; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) и спешна реваскуларизация поради нестабилна ангина (1,6% спрямо 1,8% от пациентите; HR съотношение на риска 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Честотата на общата смъртност също е по-висока при фебуксостат спрямо алопуринол (7,8% спрямо 6,4% от пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), което се дължи основно на по-високата честота на сърдечносъдовата смъртност в тази група (вж. точка 4.4).

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

Проучването FAST е проспективно, рандомизирано, отворено, със заслепена крайна точка, сравняващо профила на безопасност по отношение на сърдечносъдовата система на фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с хронична хиперурикемия (когато вече е настъпило отлагане на урати) и сърдечносъдови рискови фактори (т.е. пациенти на 60 години или по-възрастни и с поне един сърдечносъдов рисков фактор). Подходящите пациенти са получили лечение с алопуринол преди рандомизацията и при необходимост са направени корекции в дозата, според клиничната преценка, препоръките на EULAR и одобрената дозировка. В края на въвеждащата фаза пациентите, приемащи алопуринол с ниво на sUA от  $<0,36$  mmol/l ( $<6$  mg/dl) или приемащи максималната поносима или максималната разрешена доза алопуринол са рандомизирани в съотношение 1:1 на лечение с фебуксостат или алопуринол. Първичната крайна точка на проучването FAST е времето до първата поява на което и да е събитие, включено в съставната крайна точка по Antiplatelet Trialists' Collaboration (ARTC), която включва: i) хоспитализация за нефатален инфаркт на миокарда/остър коронарен синдром с положителни биомаркери (ОКС); ii) нефатален инсулт; iii) смърт поради сърдечносъдово събитие. Първичният анализ се основава на подхода на лечение. Като цяло 6 128 пациенти са рандомизирани, 3 063 на фебуксостат и 3 065 на алопуринол. При първичния анализ според подхода на лечение, фебуксостат е неинфериорен спрямо алопуринол по отношение на честотата на първичната крайна точка, която е настъпила при 172 пациенти (1,72/100 пациентогодини) на фебуксостат в сравнение с 241 пациенти (2,05/100 пациентогодини) на алопуринол, с коригиран HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03),  $p<0,001$ . Анализът според подхода на лечение по отношение на първичната крайна точка в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС не показва значима разлика между двете групи на лечение: 65 (9,5%) пациенти са със събития в групата на фебуксостат и 83 (11,8%) пациенти са със събития в групата на алопуринол; коригиран HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42);  $p=0,202$ .

Лечението с фебуксостат не е свързано с увеличаване на смъртността поради сърдечносъдови причини или смърт по всякакви причини, като цяло или в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС на изходното ниво. Като цяло се наблюдават по-малко смъртни случаи в групата с фебуксостат (62 смъртни случая по сърдечносъдови причини и 108 смъртни случая по всякакви причини), отколкото в групата с алопуринол (82 смъртни случая по сърдечносъдови причини и 174 смъртни случая по всякакви причини).

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Популационни фармакокинетични/фармакодинамични анализи са проведени при 211 пациенти

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

#### Абсорбция

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

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

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

#### Бъбречно увреждане

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

### Възраст

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

### Пол

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Фармакокинетично моделиране и симулация на данни от плъхове предполагат, че при едновременно приложение с фебуксостат, клиничната доза на меркаптопури/азатиоприн трябва да се намали до 20% или по-малко от предходната предписана доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точка 4.5 и 5.3).

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Хидроксипропилцелулоза  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден хидратиран  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)  
Макрогол 3350  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Железен оксид, червен (E172)

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 или 84 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

14 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/001  
28 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/002  
56 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/003  
84 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/004

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

Дата на първо разрешаване: 28 март 2019

Дата на последно подновяване: 7 декември 2023

Formatted: Bulgarian

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фебуксостат Кrka 120 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (*febuxostat*).

Помощно (и) вещество (а) с известно действие

- лактоза (като монохидрат): 109 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кафеникавожълти, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с формата на капсула, с делителна черта от двете страни. Размери на таблетката: приблизително 19 mm × 8 mm. Делителната черта е само за улеснение на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Фебуксостат Кrka 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).

Фебуксостат Кrka е показан за превенция и лечение на хиперурикемия при възрастни пациенти, подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания с умерен до висок риск от тумор-лизис синдром (ТЛС).

Фебуксостат Кrka е показан при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Подагра:*

препоръчителната доза Фебуксостат Кrka е 80 mg един път дневно, независимо от храната. Ако пикочната киселина в серума е > 6 mg/dl (357 μmol/l) след 2-4 седмици, може да се обмисли прилагането Фебуксостат Кrka 120 mg един път дневно.

Фебуксостат Кrka действа достатъчно бързо, което позволява повторно изследване на пикочната киселина в серума след 2 седмици. Терапевтичната цел е да се понижи и поддържа пикочната киселина в серума под 6 mg/dl (357 μmol/l).

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

##### *Тумор-лизис синдром:*

препоръчителната перорална доза на Фебуксостат Кrka е 120 mg един път дневно, независимо от храната.

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

#### *Хора в старческа възраст*

Не се налага адаптиране на дозата при хора 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 при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh Class C) не са проучвани.

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

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

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Фебуксостат Кгка при деца под 18-годишна възраст не са доказани. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Фебуксостат Кгка 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**

#### Сърдечносъдови заболявания

##### *Лечение на хронична хиперурикемия*

При пациенти с предшестващи сериозни сърдечносъдови заболявания (напр. инфаркт на миокарда, инсулт или нестабилна стенокардия), по време на разработването на продукта и в едно проучване след разрешаване за употреба (CARES), е наблюдаван по-голям брой летални сърдечносъдови събития при фебуксостат в сравнение с алопуринол.

Въпреки това, в последващо проучване след разрешаване за употреба (FAST), фебуксостат се явява неинфериорен спрямо алопуринол по отношение на честотата както на летални, така и на нелетални сърдечносъдови събития.

Лечението при тази група пациенти трябва да се извършва внимателно и те трябва да се наблюдават редовно.

За повече подробности относно безопасността по отношение на сърдечносъдовата система на фебуксостат вижте точка 4.8 и точка 5.1.

##### *Превенция и лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от ТЛС*

Пациентите, които са подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания и се лекуват с фебуксостат, трябва да са под сърдечен мониторинг, както е

клинично показано

#### Алергия към лекарствения продукт/свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит рядко са докладвани сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително животозастрашаващите Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и остра анафилактична реакция/шок. В повечето случаи тези реакции възникват по време на първия месец от лечението с фебуксостат. Някои, но не всички от тези пациенти, са съобщили за бъбречно увреждане и/или предшестваща свръхчувствителност към алопуринол. Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), се свързват в някои случаи с висока температура, хематологично, бъбречно и чернодробно засягане.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да се наблюдават внимателно за симптоми на алергични реакции/реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Лечението с фебуксостат трябва веднага да бъде спряно, ако възникнат сериозни алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, тъй като ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза. Ако пациент е развил алергични реакции/реакции на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson и остра анафилактична реакция/шок, лечението с фебуксостат не трябва никога да бъде започвано отново при този пациент.

#### Остри подагрозни кризи (подагрозен пристъп)

Лечението с фебуксостат не трябва да се започва преди острата подагрозна криза да е напълно отзвучала. Подагрозни пристъпи могат да настъпят при започване на лечението, поради промяна на серумните нива на пикочната киселина, което води до мобилизиране на урати от тъканните депа (вж. точка 4.8 и 5.1). При започване на лечение с фебуксостат се препоръчва най-малко 6 месеца профилактика на пристъпа с НСПВС или колхицин (вж. точка 4.2). Ако настъпи подагрозен пристъп по време на лечение с фебуксостат, то не трябва да се преустановява. Подагрозният пристъп трябва да се овладее едновременно, по начин подходящ за отделния пациент. Продължителното лечение с фебуксостат намалява честотата и силата на подагрозните пристъпи.

#### Отлагане на ксантин

При пациенти със силно повишена скорост на образуване на урати (напр. злокачествено заболяване и неговото лечение, синдром на Lesch-Nyhan) абсолютната концентрация на ксантин в урината може, в редки случаи, да се повиши достатъчно и да доведе до отлагане в пикочните пътища. Това не е наблюдавано в основното клинично проучване с Фебуксостат Krka при тумор-лизис синдром. 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 причини повишени плазмени концентрации на меркаптопурин/азатиоприн, което може да доведе до тежка токсичност.

Когато комбинацията не може да се избегне се препоръчва намаляване на дозите на меркаптопурин/азатиоприн до 20% или по-малко от предходната предписана доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точки 4.5 и 5.3). Пациентите трябва да се мониторират отблизо и дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва да бъде коригирана впоследствие въз основа на оценката на терапевтичния отговор и началото на евентуални токсични ефекти.

#### Реципиенти на органични присадки

Поради липсата на опит при реципиенти на органични 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 хора (вж. точка 4.5). Фебуксостат 80 mg може да се употребява при пациенти, лекувани едновременно с теофилин, без риск от увеличение на плазмените нива на теофилин. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

#### Чернодробни нарушения

По време на комбинираните фаза 3 клинични проучвания са наблюдавани леки отклонения при чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с фебуксостат (5,0%). Чернодробен функционален тест се препоръчва преди започване на терапия с фебуксостат и периодично след това, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 5.1).

#### Тироидни заболявания

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

#### Помощни вещества

Фебуксостат Кгка съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) 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 по отношение на инхибирането на ксантин оксигеназа (КО), не се препоръчва едновременната им употреба. Инхибирането на КО от фебуксостат може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на тези лекарства, което води до миелотоксичност. В случай на едновременно приложение с фебуксостат, дозата на меркаптопурин/азатиоприн трябва да се намали до 20% или по-малко от предходната предписана доза (вж. точки 4.4 и 5.3).

Адекватността на предложената корекция на дозата, която се основава на моделиране и симулационен анализ от предклинични данни при плъхове, е потвърдена от резултатите от клинично проучване за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци, приемащи азатиоприн 100 mg самостоятелно и понижена доза на азатиоприн (25 mg) в комбинация с фебуксостат (40 или 120 mg).

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

цитотоксично лекарство.

#### Розиглитазон/СУР2С8 субстрати

Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на СУР2С8 *in vitro*. При проучване при здрави участници, 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-дисметил розиглитазон, което показва, че фебуксостат не е инхибитор на СУР2С8 ензима *in vivo*. Ето защо не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с розиглитазон или други СУР2С8 субстрати да налага адаптиране на дозата на тези съединения.

#### Теофилин

Проведено е проучване за взаимодействие при здрави хора с фебуксостат, за да се оцени дали инхибирането на КО може да причини повишение на циркулиращите нива на теофилин, както е съобщено при други инхибитори на КО. Резултатите от проучването показват, че едновременното прилагане на фебуксостат 80 mg еднократно дневно с еднократна доза теофилин 400 mg не оказва ефект върху фармакокинетиката или безопасността на теофилин. Ето защо не се налага повишено внимание, ако фебуксостат 80 mg и теофилин се прилагат едновременно. Няма налични данни за фебуксостат 120 mg.

#### Напроксен и други инхибитори на глюкуронирането

Метаболизмът на фебуксостат зависи от уридин глюкуринил трансферазни (UGT) ензими. Лекарствените продукти, които инхибират глюкуронирането, като НСПВС и пробеницид, теоретично биха могли да повлияят елиминирането на фебуксостат. При здрави хора, едновременната употреба на фебуксостат и напроксен 250mg 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 глюкуронирането

Мощни индуктори на UGT ензимите биха могли да доведат до повишен метаболизъм и намалена ефикасност на фебуксостат. Поради това се препоръчва проследяване на пикочната киселина в серума 1-2 седмици след началото на лечение с мощен индуктор на глюкуронирането. Обратно, прекъсване на лечението с индуктор би могло да доведе до повишени плазмени нива на фебуксостат.

#### Колхицин/индометацин/хидрохлоротиазид/варфарин

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

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

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

#### Дезипрамин/СУР2D6 субстрати



Установено е, че фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2D6 *in vitro*. При проучване при здрави участници, 120 mg Фебуксостат Krka дневно е довело до средно увеличение с 22% на AUC на дезипрамина, CYP2D6 субстрат, показвайки потенциален слаб инхибиторен ефект на фебуксостат върху CYP2D6 ензима *in vivo*. Поради това, не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с други CYP2D6 субстрати да изисква адаптиране на дозата на тези съединения.

#### Антиациди

Установено е, че едновременното приемане на антиацид, съдържащ магнезиев хидроксид и алуминиев хидроксид забавя абсорбцията на фебуксостат (приблизително 1 час) и причинява 32% намаление на  $C_{max}$ , но не е наблюдавана значима промяна на AUC. Поради това, фебуксостат може да се приема независимо от употребата на антиацид.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Данните от много ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не показват нежелани ефекти на фебуксостат върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фебуксостат не трябва да се използва по време на бременност.

#### Кърмене

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

#### Фертилитет

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

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

При употребата на фебуксостат са докладвани 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 Krka няма да повлияе неблагоприятно изпълнението.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания (4 072 лица, лекувани поне с доза от 10 mg до 300 mg), постмаркетинговото проучване за безопасност (FAST study: 3001 участници са лекувани с дози от 80 до 120 mg) и при постмаркетинговия опит при пациенти с подагра са подагрзни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, замаяност, диспнеа, обрив, сърбеж, артралгия, миалгия, болка в крайниците оток и умора. Тези нежелани реакции в повечето случаи са леки до умерени по тежест. Рядко при постмаркетинговия опит са възникнали сериозни реакции на свръхчувствителност към

фебуксостат, някои от които са свързани със системни симптоми, и редки събития на внезапна сърдечна смърт.

Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  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. Честотата е базирана на проучвания и на постмаркетинговия опит при пациенти с подагра.

При всяко групиране нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Таблица 1: Нежелани реакции при комбинирани фаза 3 дългосрочни продължения на проучвания, постмаркетингово проучване за безопасност и постпаркетингов опит*

Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Редки</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза*, анемия <sup>#</sup>
Нарушения на имунната система	<u>Редки</u> Анафилактична реакция*, лекарствена свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система	<u>Нечести</u> Повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм <sup>#</sup>
Нарушения на очите	<u>Нечести</u> Замъглено зрение <u>Редки</u> Запушване на ретиналната артерия <sup>#</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Чести***</u> Подагрозни пристъпи <u>Нечести</u> Захарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на телото <u>Редки</u> Понижаване на телото, повишен апетит, анорексия, хиперлипидемия
Психични нарушения	<u>Нечести</u> Намалено либидо, безсъние <u>Редки</u> Нервност, депресивно настроение <sup>#</sup> , нарушения на съня <sup>#</sup>
Нарушения на нервната система	<u>Чести</u> Главоболие, замаяност <u>Нечести</u> Парестезия, хемипареза, сомнолентност, летаргия <sup>#</sup> , променен вкус, хипоестезия, хипосмия <u>Редки</u> Агеузия <sup>#</sup> , усещане за парене <sup>#</sup>
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Нечести</u> Тинит <u>Редки</u> <u>Вертиго</u> <sup>#</sup>
Сърдечни нарушения	<u>Нечести</u> Предсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ, ляв бедрен блок (виж раздел „Тумор-лизис-синдром“), синусова тахикардия (виж раздел „Тумор-лизис-синдром“), аритмия <sup>#</sup>
Съдови нарушения	<u>Нечести</u> Хипертония, зачервяване, горещи вълни, хеморагия (вж. раздел „Тумор лизис-синдром“) <u>Редки</u> Внезапна сърдечна смърт*

	<u>Редки</u> Циркуларен колапс <sup>#</sup>
Респираторни нарушения	<u>Чести</u> Диспнея <u>Нечести</u> Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища <sup>#</sup> , кашлица, хрема <sup>#</sup> <u>Редки</u> Пневмония <sup>#</sup>
Стомашно-чревни нарушения	<u>Чести</u> Диария**, гадене <u>Нечести</u> Абдоминална болка, абдоминална болка в горната част <sup>#</sup> , раздуване на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, констипация, чести изхождания, флатуленция, гастроинтестинален дискомфорт, язви в устата, подуване на устните <sup>#</sup> , панкреатит <u>Редки</u> Стомашно-чревна перфорация <sup>#</sup> , стоматит <sup>#</sup>
Хепато-билиарни нарушения	<u>Чести</u> Нарушение на чернодробната функция** <u>Нечести</u> Холелитиаза <u>Редки</u> Хепатит, жълтеница*, чернодробно увреждане*, холецистит <sup>#</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Чести</u> Обрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу), пруритус <u>Нечести</u> Дерматит, уртикария, обезцветяване на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, хиперхидроза, алопеция, екзема <sup>#</sup> , еритем, нощно изпотяване <sup>#</sup> , псориазис <sup>#</sup> , сърбящ обрив <sup>#</sup> <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
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>Чести</u> <u>Артралгия, миалгия, болка в крайниците</u> <sup>#</sup> <u>Нечести</u> Артрит, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурсит, подуване на ставите <sup>#</sup> , болки в гърба <sup>#</sup> , мускулно-скелетна скованост <sup>#</sup> , скованост на ставите <u>Редки</u> Рабдомиолиза*, синдром на ротаторния маншон <sup>#</sup> , ревматична полимиалгия <sup>#</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Нечести</u> Бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурия, неотложни позиви за уриниране, инфекции на уринарния тракт <sup>#</sup> <u>Редки</u> Тубулоинтерстициален нефрит*
Нарушения на	<u>Нечести</u>

възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Чести</u> Едем, умора <u>Нечести</u> Едем, болка в гърдите, усещане на дискомфорт в гръдния кош, болка <sup>#</sup> , неразположение <sup>#</sup> <u>Редки</u> Жажда, усещане за горещина <sup>#</sup>
Изследвания	<u>Нечести</u> Повишена амилаза в кръвта, понижен брой тромбоцити, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, повишен креатинин в кръвта, понижен хемоглобин, повишена урея в кръвта, повишени триглицериди, повишен холестерол в кръвта, намален хематокрит, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишен калий в кръвта, повишение на INR <sup>#</sup> <u>Редки</u> Повишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта*
Нараняване, отравяне и усложнения след процедури	<u>Нечести</u> <u>Контузии</u> <sup>#</sup>

\* Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

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

\*\*\* Вижте точка 5.1 за честота на подагрозни пристъпи в отделни фаза 3 рандомизирани контролирани проучвания.

<sup>#</sup> Нежелани реакции от постмаркетингови проучвания за безопасност

#### Описание на избрани нежелани реакции

При постмаркетинговия опит са възникнали редки сериозни реакции на свръхчувствителност към фебуксостат, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и анафилактична реакция/шок. Синдромът на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза се характеризират с прогресиращи кожни обриви, свързани с появата на мехури или лезии на лигавицата и възпаление на очите. Реакциите на свръхчувствителност към фебуксостат могат да бъдат свързани със следните симптоми: кожни реакции, характеризирани се с инфилтриращи макулопапулозни ерупции, генерализирани или ексфолиативни обриви, но също и лезии на кожата, оток на лицето, висока температура, хематологични отклонения като тромбоцитопения и еозинофилия и единично или множествено органично засягане (на черния дроб или бъбреците, включително тубулоинтерстициален нефрит) (вж. точка 4.4).

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани кат скоро след началото на лечението и по време на първите месеци. След това, честотата на подагрозни пристъпи намалява в зависимост от времето. Профилактиката на подагрозни пристъпи е препоръчителна (вж. точка 4.2 и 4.4).

#### Тумор-лизис синдром

##### Обобщение на профила на безопасност

В рандомизираното, двойно-сляпо, основно проучване FLORENCE (FLO-01) фаза 3, сравняващо фебуксостат с алопуринол (346 пациенти, подложени на химиотерапия на злокачествени хематологични заболявания и с умерен до висок риск от ТЛС), само при общо 22 (6,4%) пациенти се проявяват нежелани реакции, по-точно 11 (6,4%) пациенти във всяка

терапевтична група. Повечето от нежеланите реакции са или леки, или умерени. Като цяло, проучването FLORENCE не изтъква никакви специални съображения за безопасност в допълнение към предишния опит с фебуксостат при подагра, с изключение на следните три нежелани реакции (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 чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Пикочната киселина е крайният продукт 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-арилтиазолов дериват, който осъществява терапевтичния си ефект като понижава пикочната киселина в серума чрез селективно инхибиране на КО. Фебуксостат е мощен, не-пуринов селективен инхибитор на КО (НП-СИКО) с *in vitro* Ki стойност на инхибиране по-малка от един наномол. Установено е, че фебуксостат мощно инхибира, както окислената, така и редуцираната форма на КО. При терапевтични концентрации, фебуксостат не инхибира други ензими, участващи в метаболизма на пурины или пиримидини, по-специално гуанин деаминаза, хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза, оротат фосфорибозилтрансфераза, оротидин монофосфат декарбоксилаза или пурин нуклеозид фосфорилаза.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Подагра

Ефикасността на фебуксостат е доказана при три основни фаза 3 проучвания (двете основни APEx и FAcT проучвания и допълнителното проучване CONFIRMS, описани по-долу), проведени при 4101 пациенти с хиперурикемия и подагра. При всяко основно фаза 3 проучване, фебуксостат е показал по-добра способност да понижи и поддържа серумните нива на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. Първичната крайна точка за ефикасност в проучванията APEx и FAcT е съотношението на пациентите, чиито последни 3 месечни серумни нива на пикочната киселина са < 6,0 mg/dl (357 µmol/l). В допълнителното фаза 3 проучване CONFIRMS, за което резултатите са налични след издаването на разрешението за употреба на фебуксостат, първичната крайна точка за ефикасност е дялът пациенти, при които

серумните нива на пикочната киселина са < 6,0 mg/dl при последното посещение. Пациенти с органични присадки не са включени в тези проучвания (вж. точка 4.2).

**АРЕХ проучване:** Алопуринол и плацебо контролирано проучване на фебуксостат (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) (АРЕХ) е фаза 3, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1072) са рандомизирани на: плацебо (n=134), фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=267), Фебуксостат Krka 120 mg веднъж дневно (n=269), фебуксостат 240 mg веднъж дневно (n=134) или алопуринол (300 mg веднъж дневно [n=258] при пациенти с изходен серумен креатинин ≤1,5 mg/dl или 100 mg веднъж дневно [n=10] при пациенти с изходен серумен креатинин >1,5 mg/dl и ≤2,0 mg/dl). Двеста и четиридесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчителната най-висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

Проучването АРЕХ показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg веднъж дневно и фебуксостат 120 mg веднъж дневно *срещу рамената на лечение с конвенционално използваните дози алопуринол 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10),* понижавайки sUA под 6 mg/dl (357 μmol/l) (вж. таблица 2 и фигура 1).

**ФАКТ проучване:** Алопуринол контролирано проучване на фебуксостат (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) (ФАКТ) е фаза 3, рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 52-седмично проучване. 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 ФАКТ показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостат 80 mg и фебуксостат 120 mg веднъж дневно *срещу* рамото на лечение с конвенционално използваната доза алопуринол 300 mg, понижавайки и поддържайки sUA под 6 mg/dl (357 μmol/l).

Таблица 2 обобщава резултатите от първичните крайни точки за ефикасност:

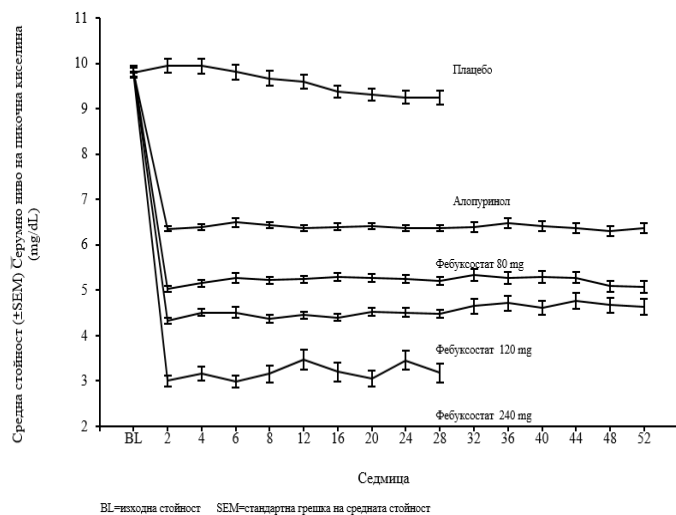
**Таблица 2**  
Дял на пациентите със серумни нива на пикочна киселина <6,0 mg/dl (<357 μmol/l)  
Последни 3 месечни визити

Проучване	Фебуксостат 80 mg веднъж дневно	Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	Алопуринол 300 / 100 mg веднъж дневно <sup>1</sup>
АРЕХ (28 седмици)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
ФАКТ (52 седмици)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Комбинираните резултати	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
<sup>1</sup> резултати при хора, получаващи или 100 mg веднъж дневно (n=10: пациенти със серумен креатинин >1,5 и ≤2,0 mg/dl) или 300 mg веднъж дневно (n=509) са събрани за анализите. * p < 0,001 срещу алопуринол, # p < 0,001 срещу 80 mg			

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

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

## проучвания



Забележка: 509 пациенти получават алопуринол 300 mg веднъж дневно; 10 пациенти със серумен креатинин >1,5 и ≤2,0 mg/dl получават доза 100 mg веднъж дневно (10 пациенти от 268 при проучването APEX). 240 mg фебуксостат са използвани за оценка на безопасността на фебуксостат при два пъти най-високата препоръчителна доза.

Проучване CONFIRMS: проучването CONFIRMS е фаза 3, рандомизирано, контролирано, 26-седмично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на фебуксостат 40 mg и 80 mg в сравнение с алопуринол 300 mg или 200 mg при пациенти с подагра и хиперурикемия. Две хиляди двеста шестдесет и девет (2269) пациента са рандомизирани на: фебуксостат 40 mg веднъж дневно (n=757), фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=756) или алопуринол 300/200 mg веднъж дневно (n=756). Най-малко 65% от пациентите са с леко до умерено бъбречно увреждане (с креатининов клирънс 30-89 ml/min). Профилактиката на подагрозни пристъпи е задължителна по време на 26-седмичния период.

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

### Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с бъбречно увреждане

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

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

Анализ на пациентите с подагра и бъбречно увреждане, проспективно определен в проучването CONFIRMS, показва, че фебуксостат е сигнификантно по-ефективен за понижаване на

серумните нива на пикочната киселина до стойности < 6 mg/dl в сравнение с алопуринол 300 mg/200 mg при пациенти с подагра, които имат леко до умерено бъбречно увреждане (65% от проучваните пациенти).

*Първична крайна точка в подгрупата на пациенти с sUA ≥ 10 mg/dl*

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

В проучването CONFIRMS дялът на пациентите, които достигат до първичната крайна точка за ефикасност (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl при последното посещение) за пациенти с начални серумни нива на пикочната киселина > 10 mg/dl лекувани с фебуксостат 40 mg веднъж дневно е 27% (66/249), с фебуксостат 80 mg веднъж дневно е 49% (125/254) и с алопуринол 300 mg/200 mg веднъж дневно е 31% (72/230).

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

Проучване APEX: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Пристъпите се увеличават след профилактичния период и постепенно намаляват с времето. Между 46% и 55% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. седмица до 28. седмица. Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмица 24-28) се наблюдават при 15% (фебуксостат 80, 120 mg), 14% (алопуринол 300 mg) и 20% (плацебо) от лицата.

Проучване FACT: през 8-седмичния профилактичен период, по-голям дял лица в групата, лекувана с фебуксостат 120 mg (36%) изискват лечение на подагрозен пристъп спрямо двете групи лекувани с фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). След 8-седмичния профилактичен период, честотата на пристъпи се увеличава и след това постепенно намалява с времето (64% и 70% от лицата получават лечение за подагрозните пристъпи от 8. до 52. седмица). Подагрозни пристъпи през последните 4 седмици от проучването (седмици 49-52) се наблюдават при 6-8% (фебуксостат 80 mg, 120 mg) и 11% (алопуринол 300 mg) от лицата.

Дялът на хората, нуждаещи се от лечение на подагрозен пристъп (APEX и FACT проучвания) е числено по-ниско в групите, които след изходното ниво са достигнали средно ниво на урати в серума <6,0 mg/dl, <5,0 mg/dl или <4,0 mg/dl, сравнени с групата, която след изходното ниво е достигнала средно ниво на урати ≥6,0 mg/dl през последните 32 седмици от периода на лечение (интервали Седмица 20- Седмица 24 до Седмица 49 - 52).

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

*Дългосрочни, отворени, разширени проучвания*

Проучване EXCEL (C02-021): проучването EXCEL е три-годишно фаза 3, отворено, многоцентрово, рандомизирано, алопуринол-контролирано, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили основните фаза 3 проучвания (APEX или FACT). Общо са включени 1086 пациенти: фебуксостат 80 mg веднъж дневно (n=649), фебуксостат 120 mg веднъж дневно (n=292) или алопуринол 300/100 mg веднъж дневно (n=145). Около 69% от пациентите не изискват промени в лечението за постигане на крайно стабилно лечение. Пациенти с 3 последователни серумни нива на пикочната киселина >6,0 mg/dl отпадат. Серумните нива на пикочна киселина се поддържат във времето (т.е. 91% и 93% от пациентите на начално лечение съответно с фебуксостат 80 mg и 120 mg са със серумни нива на пикочната



киселина <6 mg/dl на 36 месец).

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

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

Проучването FOCUS (TMX-01-005) е 5-годишно, фаза 2, отворено, многоцентрово, разширено проучване за безопасност за пациенти, които са завършили 4-седмично двойно-сляпо дозиране на фебуксостат в проучването TMX-00-004.

Включени са 116 пациенти, които получават начално фебуксостат 80 mg веднъж дневно. При 62% от пациентите не се изисква коригиране на дозата за поддържане на серумни нива на пикочната киселина <6 mg/dl, а при 38% от пациентите се изисква коригиране на дозата за достигане на стабилна крайна доза.

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

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

#### *Постмаркетингови дългосрочни проучвания*

Проучването CARES е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо неинferиорно изпитване, което сравнява сърдечносъдовите резултати при фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с подагра и анамнеза за значими сърдечносъдови заболявания, включително инфаркт на миокарда, хоспитализация поради нестабилна ангина, процедура по коронарна или мозъчна ревакуларизация процедура, инсулт, хоспитализация по повод транзиторна исхемична атака, периферно съдово заболяване или захарен диабет с данни за микроваскуларно или макроваскуларно заболяване. За достигане на sUA под 6 mg/dl, дозата фебуксостат се титрира от 40 mg до 80 mg (независимо от бъбречната функция), а дозата алопуринол се титрира на стъпки по 100 mg от 300 до 600 mg при пациенти с нормална бъбречна функция или бъбречно увреждане в лека степен и от 200 до 400 mg при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен.

Първичната крайна точка на CARES е времето до първа поява на MACE, съставна от нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт, сърдечносъдова смърт или нестабилна ангина със спешна коронарна ревакуларизация.

Крайните точки (първични и вторични) се анализират според ИТТ (intention to treat, с намерение за лечение) анализ, който включва всички участници, които са рандомизирани и получават поне една доза от лечението в двойно-сляпото изпитване.

Общо 56,6% от пациентите преустановяват изпитвано лечение преждевременно и 45% от пациентите не завършват всички визити от изпитването.

Общо 6 190 пациенти са проследени с медиана от 32 месеца, а медианата на продължителността на експозицията е 728 дни за пациентите в групата на фебуксостат (n=3098) и 719 дни в групата на алопуринол (n=3092). Първичната MACE крайна точка възниква със сходна честота в групите, лекувани с фебуксостат и алопуринол (съответно 10,8% спрямо 10,4% от пациентите; HR 1,03; двустранно повторен 95% CI 0,89-1,21).

При анализ на отделните компоненти на MACE, честота на сърдечносъдова смъртност е по-висока при фебуксостат спрямо алопуринол (4,3% спрямо 3,2% от пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Честотата на другите MACE събития е сходна в групите на фебуксостат и

алопуринол – нефатален инфаркт на миокарда (3,6% спрямо 3,8% от пациентите; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), нефатален инсулт (2,3 спрямо 2,3% от пациентите; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) и спешна реваскуларизация поради нестабилна ангина (1,6% спрямо 1,8% от пациентите; HR съотношение на риска 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Честотата на общата смъртност също е по-висока при фебуксостат спрямо алопуринол (7,8% спрямо 6,4% от пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), което се дължи основно на по-високата честота на сърдечносъдовата смъртност в тази група (вж. точка 4.4).

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

Проучването FAST е проспективно, рандомизирано, отворено, със заслепена крайна точка, сравняващо профила на безопасност по отношение на сърдечносъдовата система на фебуксостат спрямо алопуринол при пациенти с хронична хиперурикемия (когато вече е настъпило отлагане на урати) и сърдечносъдови рискови фактори (т.е. пациенти на 60 години или по-възрастни и с поне един сърдечносъдов рисков фактор). Подходящите пациенти са получили лечение с алопуринол преди рандомизацията и при необходимост са направени корекции в дозата, според клиничната преценка, препоръките на EULAR и одобрената дозировка. В края на въвеждащата фаза пациентите, приемащи алопуринол с ниво на sUA от  $<0,36$  mmol/l ( $<6$  mg/dl) или приемащи максималната поносима или максималната разрешена доза алопуринол са рандомизирани в съотношение 1:1 на лечение с фебуксостат или алопуринол. Първичната крайна точка на проучването FAST е времето до първата поява на което и да е събитие, включено в съставната крайна точка по Antiplatelet Trialists' Collaboration (ARTC), която включва: i) хоспитализация за нефатален инфаркт на миокарда/остър коронарен синдром с положителни биомаркери (ОКС); ii) нефатален инсулт; iii) смърт поради сърдечносъдово събитие. Първичният анализ се основава на подхода на лечение. Като цяло 6 128 пациенти са рандомизирани, 3 063 на фебуксостат и 3 065 на алопуринол. При първичния анализ според подхода на лечение, фебуксостат е неинфериорен спрямо алопуринол по отношение на честотата на първичната крайна точка, която е настъпила при 172 пациенти (1,72/100 пациентогодини) на фебуксостат в сравнение с 241 пациенти (2,05/100 пациентогодини) на алопуринол, с коригиран HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03),  $p<0,001$ . Анализът според подхода на лечение по отношение на първичната крайна точка в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС не показва значима разлика между двете групи на лечение: 65 (9,5%) пациенти са със събития в групата на фебуксостат и 83 (11,8%) пациенти са със събития в групата на алопуринол; коригиран HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42);  $p=0,202$ .

Лечението с фебуксостат не е свързано с увеличаване на смъртността поради сърдечносъдови причини или смърт по всякакви причини, като цяло или в подгрупата пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, инсулт или ОКС на изходното ниво. Като цяло се наблюдават по-малко смъртни случаи в групата с фебуксостат (62 смъртни случая по сърдечносъдови причини и 108 смъртни случая по всякакви причини), отколкото в групата с алопуринол (82 смъртни случая по сърдечносъдови причини и 174 смъртни случая по всякакви причини).

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

#### Тумор-лизис синдром

Ефикасността и безопасността на фебуксостат за превенция и лечение на тумор-лизис синдром са демонстрирани в проучването FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат показва по-добра и по-бърза активност за понижаване на пикочната киселина, в сравнение с алопуринол. FLORENCE е рандомизирано (1:1), двойно-сляпо, основно изследване фаза 3, сравняващо фебуксостат 120 mg веднъж дневно с алопуринол 200 до 600 mg дневно (средна дневна доза алопуринол [ $\pm$  стандартно отклонение]:  $349,7 \pm 112,90$  mg) по отношение на контрола на серумните нива на пикочна киселина. Подходящи пациенти е трябвало да бъдат кандидати за лечение с алопуринол или такива, които са нямали достъп до расбуриказа. Първични крайни точки са площта под кривата на серумната пикочна киселина ( $AUC_{sUA_{1-8}}$ ) и промяната в

нивата на серумния креатинин (sC), от изходното ниво до ден 8 и за двете. Общо са включени 346 пациенти с хематологични злокачествени заболявания, подложени на химиотерапия и с умерен/висок риск от тумор-лизис синдром. Средната AUC sUA<sub>1-8</sub> (mgxh/dl) е сигнификантно по-ниска при лечение с фебуксостат (514,0 ± 225,71 спрямо 708,0 ± 234,42; разлика според метода на най-малките квадрати: -196,794 [95% CI: -238,600 ; -154,988]; p < 0,0001). Освен това, средното серумно ниво на пикочна киселина е сигнификантно по-ниско при лечение с фебуксостат през първите 24 часа от лечението и във всяка една от последващите времеви точки. Не се извършва сигнификантна разлика в средната промяна на серумния креатинин (%) между фебуксостат и алопуринол (-0,83±26,98 спрямо -4,92±16,70 съответно; разлика според метода на най-малките квадрати: 4,0970 [95% CI: -0,6467 ; 8,8406]; p=0,0903). По отношение на вторичните крайни точки, не е открита сигнификантна разлика по отношение на честотата на лабораторен ТЛС (съответно 8,1% и 9,2% в рамената на фебуксостат и алопуринол; относителен риск: 0,875 [95% CI: 0,4408 ; 1,7369]; p=0,8488) нито за клиничен ТЛС (съответно 1,7% и 1,2% в рамената на фебуксостат и алопуринол; относителен риск: 0,994 [95% CI: 0,9691 ; 1,0199]; p=1,0000). Общата честота на признаците и симптомите, изявиени по време на лечението, и нежеланите реакции е 67,6% спрямо 64,7% и 6,4% спрямо 6,4%, съответно при лечение с фебуксостат и алопуринол. В проучването FLORENCE, фебуксостат демонстрира по-добър контрол на серумните нива на пикочна киселина спрямо алопуринол при пациенти, които са планирани да получават последното лекарство. Понастоящем липсват данни, сравняващи фебуксостат с расбуриказа. Ефикасността и безопасността на фебуксостат не са установени при пациенти с остър тежък ТЛС, напр. при пациенти, които се лекуват неуспешно с други уратопонижаващи терапии.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

### Абсорбция

Фебуксостат се абсорбира бързо ( $t_{max}$  1,0-1,5 h) и добре (най-малко 84%). След еднократно или многократно перорално прилагане на 80 и 120 mg един път дневно,  $C_{max}$  е съответно приблизително 2,8-3,2 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 един път дневно или еднократно прилагане на 120 mg с храна, богата на мазнини, има 49% и 38% понижение на  $C_{max}$  и съответно 18% и 16% намаляване на AUC. Обаче, при изследване (многократно прилагане на 80 mg) не е наблюдавана, клинично значима промяна в процентното намаление на серумната концентрация на пикочна киселина. Следователно, фебуксостат може да се приема независимо от храната.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{ss}/F$ ) на фебуксостат е в диапазон от 29 до 75 l след перорални дози от 10-300 mg. Свързването на фебуксостат с

плазмените протеини е приблизително 99,2%, (главно с албумин) и е постоянно в диапазона на концентрацията, постигната с дози от 80 и 120 mg. Свързването с плазмените протеини на активните метаболити е в диапазон от 82% до 91%.

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Възраст

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

#### Пол

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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Фармакокинетично моделиране и симулация на данни от плъхове предполагат, че при едновременно приложение с фебуксостат, клиничната доза на меркаптопурин/азатиоприн трябва да се намали до 20% или по-малко от предходната предписана доза, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точка 4.5 и 5.3).

#### Карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета

При мъжки плъхове статистически значимо увеличение на туморите на пикочния мехур (преходно-клетъчен папилом и карцином) е установено само във връзка с ксантинови камъни в групата на високи дози, приблизително 11 пъти експозицията при хора. Няма значимо увеличение на друг тип тумор нито при мъжките, нито при женските мишки или плъхове. Тези находки се считат за последствие от видово специфичния пуринов метаболизъм и състава на урината, и без значение за клиничната употреба.

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Хидроксипропилцелулоза  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден хидратиран  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)  
Макрогол 3350  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Железен оксид, жълт (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

32 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер (PVC/PVDC/PVC//Al): 14, 28, 56 или 84 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

14 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/005

28 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/006

56 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/007

84 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/008

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

Дата на първо разрешаване: 28 март 2019

Дата на последно подновяване: 7 декември 2023

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

#### **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Словения

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

#### **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

#### **V. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

##### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

#### **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

##### **• План за управление на риска (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фебуксостат Кгка 80 mg филмирани таблетки

фебуксостат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg фебуксостат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза (като монохидрат).

За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

56 филмирани таблетки

84 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

14 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/001  
28 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/002  
56 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/003  
84 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Фебуксостат Krka 80 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фебуксостат Кгка 120 mg филмирани таблетки

фебуксостат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg фебуксостат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза (като монохидрат).

За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

56 филмирани таблетки

84 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

14 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/005  
28 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/006  
56 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/007  
84 филмирани таблетки: EU/1/18/1347/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Фебуксостат Krka 120 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР (PVC/PVDC/PVC//Al)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фебуксостат Krka 80 mg таблетки

фебуксостат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР (PVC/PVDC/PVC//Al)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фебуксостат Krka 120 mg таблетки

фебуксостат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**Б. ЛИСТОВКА**

### Листовка: информация за пациента

#### Фебуксостат Krka 80 mg филмирани таблетки Фебуксостат Krka 120 mg филмирани таблетки фебуксостат (febuxostat)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване, са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Фебуксостат Krka и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фебуксостат Krka
3. Как да приемате Фебуксостат Krka
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Фебуксостат Krka
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Фебуксостат Krka и за какво се използва

Фебуксостат Krka таблетки съдържат активното вещество фебуксостат и се използват за лечение на подагра, която е свързана с излишък на химическо вещество, наречено пикочна киселина (урат) в организма. При някои хора количеството пикочна киселина се натрупва в кръвта и може да стане прекалено голямо, за да остане разтворимо. Когато това се случи, могат да се образуват уратни кристали в или около ставите и бъбреците. Тези кристали могат да причинят внезапна, силна болка, зачервяване, затопляне и подуване на ставата (известно като подагрозен пристъп). Ако не се лекува, в или около ставите могат да се образуват по-големи отлагания, наречени тофи. Тези тофи могат да причинят увреждане на ставите и костите.

Фебуксостат Krka действа, като намалява нивата на пикочната киселина. Поддържането на ниски нива на пикочната киселина, чрез прием на Фебуксостат Krka веднъж дневно, всеки ден, спира образуването на кристали и след време намалява симптомите. Поддържането на достатъчно ниски нива на пикочната киселина за достатъчно дълъг период от време може също да намали размера на тофите.

Фебуксостат Krka 120 mg таблетки се използва също за лечение и профилактика на високи нива на пикочна киселина в кръвта, които могат да възникнат, ако започнете химиотерапия при злокачествени заболявания на кръвта.

Когато се прилага химиотерапия, раковите клетки се разрушават и заедно с това се увеличават нивата на пикочна киселина в кръвта, освен ако не се използва профилактика срещу образуването на пикочна киселина.

Фебуксостат Krka е предназначен за приложение при възрастни.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Фебуксостат Krka

##### Не приемайте Фебуксостат Krka

- ако сте алергични към фебуксостат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Фебуксостат Кгкка:

- ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност, проблеми със сърцето или инсулт,
- ако имате или сте имали бъбречно заболяване и/или сериозна алергична реакция към алопуринол (лекарство, използвано за лечение на подагра),
- ако имате или сте имали чернодробно заболяване или отклонение на чернодробните показатели,
- ако сте лекувани за високи нива на пикочната киселина в резултат на синдром на Леш-Нихан (рядко наследствено заболяване, при което има прекалено много пикочна киселина в кръвта),
- ако имате проблеми с щитовидната жлеза.

Ако получите алергични реакции към Фебуксостат Кгкка, спрете приема на това лекарство (вижте също точка 4). Възможни симптоми на алергични реакции може да са:

- обрив, включително и тежки форми (напр. мехури, възли, лющещ се обрив), сърбеж,
- подуване на крайниците или лицето,
- затруднено дишане,
- висока температура с увеличени лимфни възли,
- но също така сериозни животозастрашаващи алергични състояния със спиране на сърцето или кръвообращението.

Вашият лекар може да реши да спре завинаги лечението с Фебуксостат Кгкка.

Докладвани са редки случаи на потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън) при употребата на Фебуксостат Кгкка, възникващи по тялото, в началото като зачервени кръгли точки или кръгли петна, често с мехур в центъра. Може също да включват ранички в устата, гърлото, носа, гениталиите и конюнктивит (зачервени и подути очи). Обривът може да прерасне в мехури или лющене на кожата, обхващащи големи области. Ако при Вас се прояви синдром на Стивънс-Джонсън при употребата на фебуксостат, не трябва никога да започвате отново Фебуксостат Кгкка. Ако при Вас се проявят обрив или такива кожни симптоми, посъветвайте се веднага с лекар и кажете, че взимате това лекарство.

Ако в момента имате подагрозен пристъп (внезапна поява на силна болка, чувствителност, зачервяване, затопляне и подуване на става), изчакайте да отзвучи подагрозният пристъп, преди да започнете за първи път лечението с Фебуксостат Кгкка.

При някои хора подагрозните пристъпи могат да се засилят при започване на лечение с някои лекарства, които контролират нивата на пикочната киселина. Не всички биха могли да получават обостряне на състоянието, но Вие бихте могли да получите обостряне дори, докато приемате Фебуксостат Кгкка, особено през първите седмици или месеци на лечението. Важно е да продължите да приемате Фебуксостат Кгкка дори, ако получите обостряне на състоянието, тъй като Фебуксостат Кгкка продължава да действа за понижаване на пикочната киселина. След време, подагрозните пристъпи ще настъпват все по-рядко и ще бъдат по-малко болезнени, ако продължите да приемате Фебуксостат Кгкка всеки ден.

Вашият лекар често ще Ви предписва други лекарства, ако са необходими, за да предотврати или за да лекува симптомите на пристъпите (като болка и подуване на става).

При пациенти с много високи нива на пикочна киселина (напр. тези, подложени на химиотерапия при злокачествено заболяване), лечението с лекарства, понижаващи пикочната киселина, може да доведе до натрупване на ксантини в пикочните пътища, с възможно образуване на камъни, макар че това не е наблюдавано при пациенти, лекувани с фебуксостат за тумор-лизис синдром.

Вашият лекар може да Ви помоли да направите кръвни изследвания, за да провери дали черният Ви дроб функционира нормално.

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца под 18-годишна възраст, защото безопасността и ефикасността не са доказани.

### **Други лекарства и Фебуксостат Кгка**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Особено важно е да уведомите лекаря или фармацевта, ако приемате лекарства, съдържащи някои от следните вещества, тъй като те могат да взаимодействат с Фебуксостат Кгка и Вашият лекар може да предприеме необходимите мерки:

- Меркаптопурин (използван за лечение на рак)
- Азатиоприн (използван да намали имунния отговор)
- Теофилин (използван за лечение на астма)

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Не е известно дали Фебуксостат Кгка може да увреди нероденото Ви дете. Фебуксостат Кгка не трябва да се употребява по време на бременност. Не е известно дали Фебуксостат Кгка може да премине в кърмата. Не трябва да приемате Фебуксостат Кгка, ако кърмите или ако планирате да кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Трябва да знаете, че може да изпитате замаяност, сънливост, замъглено зрение и изтръпване или усещане за мравучкане по време на лечението с това лекарство и не трябва да шофирате или работите с машини, ако сте засегнати.

### **Фебуксостат Кгка съдържа лактоза и натрий**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

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

## **3. Как да приемате Фебуксостат Кгка**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Обичайната доза е една таблетка дневно. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно погъщане, ако имате затруднения при преглъщането на цялата таблетка.
- Таблетките трябва да се приемат през устата и могат да се приемат със или без храна.

### *Подагра*

Фебуксостат Кгка се предлага като таблетка от 80 mg или таблетка от 120 mg. Вашият лекар ще предпише най-подходящата дозировка за Вас.

Продължете да приемате Фебуксостат Кгка всеки ден, дори когато нямате подагрозен пристъп или обостряне на състоянието.

### *Превенция и лечение на високи нива на пикочна киселина при пациенти, подложени на химиотерапия при злокачествено заболяване*

Фебуксостат Кгка се предлага като таблетка от 120 mg

Започнете да приемате Фебуксостат Кгка два дни преди химиотерапията и продължете употребата, както Ви е препоръчал Вашият лекар. Обикновено лечението е краткосрочно.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Фебуксостат Krka**

При случайно предозиране, попитайте Вашия лекар какво да правите или се свържете с най-близкото звено за спешна медицинска помощ.

**Ако сте пропуснали да приемете Фебуксостат Krka**

Ако сте пропуснали доза Фебуксостат Krka, приемете я веднага, след като се сетите, освен ако е почти време за следващата доза. В този случай, пропуснете забравената доза и приемете следващата доза в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

**Ако сте спрели приема на Фебуксостат Krka**

Не спирайте приема на Фебуксостат Krka без съвета на Вашия лекар, дори и да се чувствате по-добре. Ако спрете да приемате Фебуксостат Krka нивата на пикочната киселина могат да започнат да се повишават и симптомите Ви могат да се влошат, поради образуването на нови уратни кристали в и около ставите и бърбечите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете да приемате това лекарство и веднага се свържете с Вашия лекар или отидете до близкото отделение за спешна помощ, ако възникнат следните редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека), защото може да последват сериозни алергични реакции:

- анафилактични реакции, лекарствена свръхчувствителност (вижте също точка 2. “Предупреждения и предпазни мерки”)
- потенциално животозастрашаващи кожни обриви, характеризиращи се с образуване на мехури и лющене на кожата и вътрешната повърхност на телесните кухините, напр. уста и гениталии, болезнени язви в устата и/или гениталиите, съпроводени с висока температура, възпалено гърло и умора (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза) или с увеличени лимфни възли, увеличен черен дроб, хепатит (до чернодробна недостатъчност), повишен брой бели кръвни клетки (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, DRESS) (вижте точка 2)
- генерализирани кожни обриви

**Честите** (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- отклонения в резултатите при чернодробни тестове
- диария
- главоболие
- обрив (включително различни типове обриви, моля, вижте по-долу под точките “нечести” и “чести”)
- гадене
- засилване на подагрозните симптоми
- локализирано подуване, поради задръжка на течности в тъканите (оток)
- замаяност
- задух
- сърбеж
- болка в крайниците, болка/болезненост в мускулите/ставите
- умора

По-долу са описани други нежелани реакции, които не са споменати по-горе.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- понижен апетит, промяна в нивата на кръвната захар (диабет), чийто симптом може да бъде силна жажда, повишени нива на липидите в кръвта, повишено телло
- загуба на сексуално влечение
- проблеми със съня, сънливост
- изтръпване, усещане на мравучкане, намален или променен усет за допир (хипостезия, хемипареза и парастезия), променен вкус, намалено обоняние (хипосмия)
- отклонения в електрокардиограмата, неритмична или бърза сърдечна дейност, сърцебиене (палпитации)
- горещи вълни или зачервяване (напр. зачервяване на лицето или врата), повишено кръвно налягане, кръвене (кръвоизлив, който се наблюдава само при пациенти, подложени на химиотерапия при злокачествени заболявания на кръвта)
- кашлица, болка или дискомфорт в гърдния кош, възпаление на носните ходове и/или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища), бронхит, инфекция на долните дихателни пътища
- сухота в устата, коремна болка/дискомфорт или газове, болка в горната част на корема, киселини/стомашно разстройство, запек, по-чести изхождания, повръщане, стомашен дискомфорт
- сърбящ обрив, уртикария, кожно възпаление или обезцветяване на кожата, малки червени или лилави петна по кожата, малки, плоски червени петна по кожата, плоски, червени области по кожата, покрити с малки сливащи се подутини, обрив, области на зачервяване и петна по кожата, повишено изпотяване, нощно изпотяване, алоpecia, зачервяване на кожата (еритема), псориазис, екзема, други видове кожни болести
- мускулни крампи, мускулна слабост, бурсит или артрит (възпаление на ставите придружено обикновено с болка, подуване и/или скованост), болка в гърба, мускулни спазми, скованост в мускулите и/или ставите
- кръв в урината, неестествено често уриниране, отклонения в показателите при изследвания на урината (повишено ниво на протеини в урината), намалена способност на бъбреците да функционират правилно, инфекция на пикочните пътища
- болка в гърдите, дискомфорт в гърдите
- камъни в жлъчния мехур или жлъчните пътища (холелитиаза)
- повишени нива на тиреостимулиращ хормон (TSH) в кръвта
- промени в биохимичните показатели на кръвта или количеството кръвни клетки или тромбоцитите (отклонения в резултатите при изследвания на кръвта)
- камъни в бъбреците
- еректилна дисфункция
- намалена функция на щитовидната жлеза
- замъглено зрение, промяна в зрението
- звънене в ушите
- хрема
- язви в устата
- възпаление на панкреаса: чести симптоми са коремна болка, гадене и повръщане
- спешна нужда от уриниране
- болка
- неразположение
- повишаване на INR
- контузия
- подуване на устните

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- мускулно увреждане, състояние, което в редки случаи може да е сериозно. Това може да причини мускулни проблеми и особено, ако по същото време не се чувствате добре или имате висока температура, това може да е причинено от необичайно мускулно разграждане. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако почувствате мускулна болка, чувствителност или слабост
- тежко подуване на по-дълбоките слоеве на кожата, особено около очите, гениталиите, ръцете, стъпалата или езика, с възможно внезапно затруднено дишане

- висока температура в комбинация с морбилиподобен кожен обрив, увеличени лимфни възли, увеличен черен дроб, хепатит (до чернодробна недостатъчност), увеличен брой бели кръвни клетки (левкоцитоза с или без еозинофилия)
- различни типове обрив (напр. с бели петна, с мехури, с пълни с гной мехури, с лющене на кожата, обрив, подобен на дребна шарка), широко разпространен еритем, некроза, образуване на мехури по епидермиса и лигавиците, което води до лющене и възможен сепсис (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- нервност
- чувство за жажда
- понижено телло, повишен апетит, неконтролирана загуба на апетит (анорексия)
- абнормно нисък брой кръвни клетки (бели или червени кръвни клетки или тромбоцити)
- промяна или намаляване на количеството урина, в резултат на възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- инфекция на пикочния мехур
- увреждане на черния дроб
- повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта (като показател за мускулно увреждане)
- внезапна сърдечна смърт
- намален брой на червените кръвни клетки (анемия)
- депресия
- нарушение на съня
- загуба на усещане за вкус
- усещане за парене
- световъртеж
- циркулаторна недостатъчност
- белодробна инфекция (пневмония)
- рани в устата; възпаление на устната кухина
- стомашно-чревна перфорация
- синдром на ротаторния маншон
- ревматична полимиалгия
- усещане за горещина
- внезапна загуба на зрение поради запушване на артерия в окоото

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Фебуксостат Krka**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и фолиото на блистера след "Годен до:"/"EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Фебуксостат Krka

- Активното вещество е фебуксостат.  
Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg фебуксостат.  
Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg фебуксостат.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, колоиден хидратиран силициев диоксид и магнезиев стеарат в ядрото на таблетката и поли(винилов алкохол), макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк, жълт железен оксид (E172) – само за 120 mg филмирани таблетки и червен железен оксид (E172) – само за 80 mg филмирани таблетки, във филмовото покритие.  
Вижте точка 2 “Фебуксостат Krka съдържа лактоза и натрий”.

### Как изглежда Фебуксостат Krka и какво съдържа опаковката

Фебуксостат Krka 80 mg филмирани таблетки (таблетки) са почти розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна. Размери на таблетката: приблизително 16 mm × 8 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Фебуксостат Krka 120 mg филмирани таблетки (таблетки) са кафеникавожълти, леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки с формата на капсула, с делителна черта от двете страни. Размери на таблетката: приблизително 19 mm × 8 mm. Делителната черта е само за улеснение на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Фебуксостат Krka 80 mg и 120 mg е наличен в картонени кутии, съдържащи 14, 28, 56, или 84 филмирани таблетки в блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

### Производители

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Malta

E. J. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### Deutschland

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### Nederland

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)



**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.P.A. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.