# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фебустад 120 mg филмирани таблетки

Febustad 120 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 120 mg фебуксостат (febuxostat).

Помощно вещество с известно дейстие:

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

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана светложълта таблетка (таблетка).

Светложълти до жълти продълговати филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна. 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

Фебустад 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).

Фебустад 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).

Фебустад е показан при възрастни.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Подагра: препоръчваната доза Фебустад 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 Фебустад 120 mg един път дневно.

Фебустад 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 Фебустад е 120 mg един път дневно, независимо от храната.

Приложението на Фебустад 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 по-възрастни хора (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 С) 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 участниците 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 Фебустад при деца под 18-годишна възраст не е доказана. Няма налични данни.

### Начин на приложение

Перорално приложение.

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

## 4.3. Противопоказания

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

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Сърдечно-съдови заболявания*

*Лечение на хронична хиперурикемия*

Не се препоръчва лечение с фебуксостат при пациенти с исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност. Значително по-голяма честота на докладвани от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития (определени крайни точки от Anti-Platelet Trialists’ Collaboration (АРТС), включително сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт), са наблюдавани в общата група на фебуксостат, в сравнение с групата на алопуринол, в проучванията APEX и FACT (1,3 спрямо 0,3 събития за 100 пациентогодини(ПГ)), но не в проучването CONFIRS (вж. точка 5.1 за подробна информация за проучванията). Честотата на докладваните от изследователите сърдечно-съдови АРТС събития в комбинираните Фаза 3 проучвания (APEX, FACT и CONFIRMS проучвания) е 0,7 спрямо 0,6 събития за 100 ПГ. В дългосрочни продължения на проучванията, честотата на АРТС събития, докладвани от изследователите, е съответно 1,2 и 0,6 събития за 100 ПГ за фебуксостат и алопуринол. Не са открити статистически значими разлики и не е установена причинно-следствена връзка с фебуксостат.

Сред тези пациенти, установени рискови фактори са минали заболявания като атеросклеротична болест и/или миокарден инфаркт и/или застойна сърдечна недостатъчност.

*Превенция и лечение на хиперурикемия при пациенти сриск от ТЛС*

Пациентите, които са подложени на химиотерапия на хематологични злокачествени заболявания и се лекуват с Фебустад, 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 тьканните 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 Фебустад 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. Когато комбинацията не може да се избегне пациентите трябва стриктно да се наблюдават. Препоръчва се намаляване на дозите на меркаптопурин или азатиоприн, за да се избегнат възможни хематологични ефекти (вж. точка 4.5).

*Реципиенти на органни присадки*

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

*Теофилин*

Установено е, че липсват фармакокинетични взаимодействия при едновременно прилагане на фебуксостат 80 mg и теофилин 400 mg еднократна доза при здрави хора (вж. точка 4.5).

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

*Чернодробни нарушения*

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

*Тироидни заболявания*

Повишени стойности на TSH (>5,5 pIU/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*

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

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

*Меркаптопурин/азатиоприн*

Въз основа на механизма на действие на фебуксостат, инхибиране на ксантиноксидаза (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 токсичност (вж. точка 4.4). Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с лекарства, които се метаболизират от КО.

Не са провеждани проучвания за лекарствено взаимодействие на фебуксостат с 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 CYP2C8 in vitro. При проучване при здрави хора, 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 CYP2C8 ензима in vivo. Ето зашо не се очаква едновременното прилагане на фебуксостат с розиглитазон или други CYP2C8 субстрати да налага адаптиране на дозата на тези съединения.

*Теофилин*

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

*Напроксен и други инхибитори на глюкуронирането*

Метаболизмът на фебуксостат зависи от уридин 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 (Сmax 28%, AUC 41% и t1/2 26%). При клинични 21

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 хора, 120 mg Фебустад 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 Стах, 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 въздейстие 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 Фебустад 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 Фебустад 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) и при постмаркетинговия опит при пациенти с подагра са подагрозни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, обрив и оток. 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.

*Нежелани лекарствени реакции в табличен вид*

Чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100) и редки (≥1/10 000 до<1/1000) 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 и постпаркетингов опит**

|  |  |
| --- | --- |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | РедкиПанцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза |
| Нарушения на имунната система | РедкиАнафилактична реакция\*, лекарствена свръхчувствителност\* |
| Нарушения на ендокринната система | НечестиПовишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта |
| Нарушения на очите | РедкиЗамъглено зрение |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести\*\*\*Подагрозни пристъпиНечестиЗахарен диабет, хиперлипидемия, намален апетит, повишаване на теглотоРедкиПонижаване на теглото, повишен апетит, анорексия, хиперлипидемия |
| Психични нарушения | НечестиНамалено либидо, безсъниеРедкиНервност |
| Нарушения на нервната система | ЧестиГлавоболиеНечестиЗамаяност, парестезия, хемипареза, сомнолентност, променен вкус, хипоестезия, хипосмия |
| Нарушения на ухото и лабиринта | РедкиТинит |
| Сърдечни нарушения | НечестиПредсърдно мъждене, палпитации, отклонения в ЕКГ, ляв бедрен блок (виж раздел „Тумор-лизис-синдром”), синусова тахикардия (виж раздел „Тумор-лизис- синдром”) |
| Съдови нарушения | НечестиХипертония, зачервяване, горещи вълни, хеморагия (вж. раздел „Тумор лизис-синдром”) |
| Респираторни нарушения | НечестиДиспнея, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | ЧестиДиария\*\*, гаденеНечести: Абдоминална болка, раздуване на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, сухота в устата, диспепсия, констипация, чести изхождания, флатуленция, гастроинтестинален дискомфортРедкиПанкреатит, улцерация в устата |
| Хепато-билиарни нарушения | ЧестиНарушение на чернодробната функция\*\*НечестиХолелитиазаРедкиХепатит, жълтеница\*, чернодробно увреждане\* |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | ЧестиОбрив (включително различни типове обрив, съобщавани с по-ниска честота, вж. по-долу)НечестиДерматит, уртикария, пруритус, обезцветяване на кожата, кожна лезия, петехии, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обривРедкиТоксична епидермална некролиза\*, Синдром на StevensJohnson, ангиоедем\*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми\*, генерализиран обрив (сериозен)\*, еритема, ексфолиативен обрив, фоликуларен обрив, везикулозен обрив, пустулозен обрив, сърбящ обрив\*, еритематозен обрив, морбилиформен обрив, алопеция, хиперхидроза |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | НечестиАртралгия, артрит, миалгия, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, мускулни спазми, скованост на мускулите, бурситРедкиРабдомиолиза, скованост на ставите, скованост в мускулно- скелетната система |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | НечестиБъбречна недостатъчност, нефролитиаза, хематурия, полакиурия, протеинурияРедкиТубулоинтерстициален нефрит\*, неотложни позиви за уриниране |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | НечестиЕректилна дисфункция |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | ЧестиЕдемНечестиУмора, едем, болка в гърдите, усещане на дискомфорт в гръдния кошРедкиЖажда |
| Изследвания | НечестиПовишена 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 кръвтаРедкиПовишена кръвна захар, удължено активирано парциално тромблопластиново време, намален брой на червените кръвни клетки, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта\* |

\*Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит

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

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

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

Подагрозни пристъпи обикновено са наблюдавани 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 някакви специални съображения за безопасност в допълнение към предишния опит с Фебустад 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: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8 1303 София Тел.:+359 2 8903417 уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

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

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, инхибиращи образуването на пикочна киселина, АТС код: М04АА03

Механизъм на действие

Пикочната киселина е крайният продукт от метаболизма на пурини 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 пурини 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 фебуксостад 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, фебуксостад 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 фебуксостад, първичната крайна точка за ефикасност е дяла пациенти, при които серумните нива на пикочната киселина са < 6,0 mg/dl при последното посещение. Пациенти с органни присадки не са включени в тези проучвания (вж.точка 4.2).

*APEX проучване:* Алопуринол и плацебо контролирано проучване на фебуксостат (The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) (APEX) е фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, 28-седмично проучване. Хиляда седемдесет и двама пациенти (1072) са рандомизирани: плацебо (n=134), фебуксостад 80 mg веднъж дневно (n=267), фебуксостад 120 mg веднъж дневно (п=269), фебуксостад 240 mg веднъж дневно (n=134) или алопуринол (300 mg веднъж дневно [п=258] при пациенти с изходен серумен креатинин ≤1,5 mg/dl или 100 mg веднъж дневно [n=10] при пациенти с изходен серумен креатинин 26 >1,5 mg/dl и ≤2,0 mg/dl). Двеста и четиридесет mg фебуксостат (2 пъти препоръчваната най- висока доза) са използвани като доза за оценка на безопасността.

Проучването APEX показва статистически значимо превъзходство на двете рамена на лечение с фебуксостад 80 mg веднъж дневно и фебуксостад 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, мултицентрово, 52- седмично проучване. Седемстотин и шестдесет (760) пациенти са рандомизирани: фебуксостад 80 mg веднъж дневно (n=256), фебуксостад 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 фебуксостад 80 mg и фебуксостад 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 mg/dl (<357 μmol/l) Последни 3 месечни визити**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Проучване** | **Фебуксостад 80 mg веднъж дневно** | **Фебуксостад 120 mg веднъж дневно** | **Алопуринол 300 /100 mg веднъж дневно1** |
| 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) |
| 1 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.\* р < 0,001 срещу алопуринол, р < 0,001 срещу 80 mg |

Способността на фебуксостад да понижава серумните нива на пикочната киселина е бърза и постоянна. Понижение на серумното ниво на пикочната киселина до < 6 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 обединени основни фаза 3 проучвания**



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

*Проучване CONFIRMS:* проучването CONFIRMS е фаза 3, рандомизирано, контролирано, 26- седмично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на фебуксостат 40 mg и 80 mg в сравнение с алопуринол 300 mg или 200 mg при пациенти с подагра и хиперурикемия. Две хиляди двеста шестдесет и девет (2269) пациента са рандомизирани на: фебуксостад 40 mg веднъж дневно (n=757), фебуксостад 80 mg веднъж дневно (п=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 алупуринол 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, фебуксостад 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 понижение 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 фебуксостад 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 (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.

Делът 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- Семица 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 (С02-021): 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: фебуксостад 80 mg веднъж дневно (п=649), фебуксостад 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 (ТМХ-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 ТМХ-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 mg/dl (357 pmol/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 μIU/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).

Тумор-лизис синдром

Ефикасността и безопасността на фебуксостад за превенция и лечение на тумор-лизис синдром са демонстрирани в проучването FLORENCE (FL0-01). Фебуксостад показва по-добра и по- бърза активност за понижаване на пикочната киселина, в сравнение с алопурионол. FLORENCE е рандомизирано (1:1), двойно-сляпо, основно изследване фаза 3, сравняващо фебуксостад 120 mg веднъж дневно с алопуринол 200 до 600 mg дневно (средна дневна доза алопуринол [± стандартно отклонение]: 349,7 ± 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 sUAl-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 sUAl-8 (mgxh/dl) е сигнификантно по-ниска при лечение с фебуксостад (514,0 ± 225,71 спрямо 708,0 ± 234,42; разлика според метода на най-малките квадрати: -196,794 [95% доверителен интервал: -238,600 ; -154,988]; р < 0,0001). Освен това, средното серумно ниво на пикочна киселина е сигнификантно по-ниско при лечение с фебуксостад през първите 24 часа от лечението и във всяка една от последващите времеви точки. Не се изявява сигнификантна разлика в средната промяна на серумния креатинин (%) между фебуксостад и алопуринол (-0,83±26,98 спрямо - 4,92±16,70 съответно; разлика според метода на най-малките квадрати: 4,0970 [95% доверителен интервал: -0,6467 ; 8,8406]; р=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 фебуксостад и алопуринол; относителен риск: 0,875 [95% доверителен интервал: 0,4408 ; 1,7369]; р=0,8488) нито за клиничен ТЛС (съответно 1,7% и 1,2% в рамената на ФЕБУСТАД и алопуринол; относителен риск: 0,994 [95% доверителен интервал: 0,9691 ; 1,0199]; р=1,0000). Общата честота на признаците и симптомите, изявени по време на лечението, и нежеланите реакции е 67,6% спрямо 64,7% и 6,4% спрямо 6,4%, съответно при лечение с фебуксостад и алопуринол.

В проучването FLORENCE, фебуксостад 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 фебуксостад 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 (Сmax) 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 (t1/2) около 5 до 8 часа.

Популационни фармакокинетични/фармакодинамични анализи са проведени при 211 пациенти с хиперурикемия и подагра, лекувани с Фебустад 40-240 mg веднъж дневно. Като цяло, фармакокннетичните параметри на фебуксостат, оценени чрез измерени с тези анализи съответсват 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 (tmax 1,0-1,5 h) и добре (най-малко 84%). След еднократно или многократно перорално прилагане на 80 и 120 mg един път дневно, Стах 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 Сmax 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 кисели на. Следователно, Фебустад може да се приема независимо от храната.

*Разпределение*

Привиднията обем на разпределение в стационарно състояние (Vss/F) на фебуксостат е в диапазон от 29 до 75 1 след перорални дози от 10-300 mg. Свързването на фебуксостат с плазмените протеини е приблизително 99,2%, (главно е 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 Р450 (CYP) системата. Установени са четири фармакологично активни хидроксил метаболити, три от които се намират в плазмата при хора. In vitro проучвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че тези оксидативни метаболити се образуват главно от CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9,a фебуксостат глюкуронид се образува главно от UGT 1А1, 1А8 и1А9.

*Елиминиране*

Фебуксостат се елиминира по чернодробен и бъбречен път. След 80 mg орална доза 14С-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 фебуксостад при пациенти с леко, умерено или тежка степен на бъбречно увреждане, Стах 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. Сmax 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 фебуксостад при пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане, Стах 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 фебуксостад при хора в старческа възраст, в сравнение с по- млади здрави хора.

*Пол*

След многократно перорално прилагане на Фебустад, Сmax и AUC са съответно 24% и 12% по- високи при жени, отколкото при мъже. Обаче, коригираните спрямо теглото Сmax 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.

*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, надвишаващи 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 и бременни зайци при приблизително 13 пъти експозицията при хора не показват тератогенни ефекти.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20180196

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

Дата на първо разрешаване: 24.07.2018

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2020