

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Форур, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Форур, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фебуксостат

Форур, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 80 мг фебуксостата (в виде гемигидрата)

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4)

Форур, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Каждая таблетка содержит 120 мг фебуксостата (в виде гемигидрата)

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Форур, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до желтого цвета, с гравировкой «80» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Форур, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до желтого цвета, с гравировкой «120» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Форур показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше:

- для лечения хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в том числе в анамнезе).
- для лечения и профилактики гиперурикемии при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Подагра

Рекомендуемая начальная доза препарата Форур для приема внутрь составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. Если концентрация мочевой кислоты в плазме крови через 2–4 недели терапии превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л), доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.

Снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне применения препарата Форур происходит достаточно быстро, в связи с чем контроль концентрации мочевой кислоты можно проводить через 2 недели после начала приема препарата. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Продолжительность терапии

Для профилактики развития острых приступов подагры рекомендуемая продолжительность терапии составляет не менее 6 месяцев (см. раздел 4.4).

Синдром распада опухоли

Рекомендуемая доза препарата Форур для приема внутрь составляет 120 мг один раз в сутки независимо от приема пищи.

Прием препарата Форур следует начинать за два дня до начала цитотоксической химиотерапии. Длительность применения препарата Форур должна составлять не менее 7 дней. Однако продолжительность терапии может быть увеличена до 9 дней в зависимости от длительности курса химиотерапии и клинической оценки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой или средней степенью тяжести почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Эффективность и безопасность у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин, см. раздел 5.2) в полной мере не оценивались, в связи с чем применение препарата у таких пациентов противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью (10–15 баллов)) не изучались, в связи с чем применение препарата у таких пациентов противопоказано.

Подагра: Рекомендуемая доза у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью (5–6 баллов)) составляет 80 мг 1 раз в сутки.

Опыт применения препарата при печеночной недостаточности средней степени тяжести ограничен.

Синдром распада опухоли: Пациентам, принимавшим участие в исследовании FLORENCE, коррекция дозы фебуксостата в зависимости от функции печени не требовалась (в исследование не включались пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести).

Дети

Фебуксостат не предназначен для лечения детей и подростков до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь.

Препарат Форур следует принимать один раз в сутки независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к фебуксостату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 (см. также раздел 4.8).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести - класс С по шкале Чайлд-Пью (10–15 баллов).
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин).

- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Лечение хронической гиперурикемии

Среди пациентов с уже существующими серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфарктом миокарда, инсультом или нестабильной стенокардией) на этапе разработки и в одном пострегистрационном исследовании (CARES) наблюдалась более высокая частота сердечно-сосудистых событий с летальным исходом на фоне применения фебуксостата по сравнению с терапией аллопуринолом.

Однако в следующем пострегистрационном исследовании (FAST) частота сердечно-сосудистых событий с летальным и нелетальным исходами при применении фебуксостата была не выше, чем при применении аллопуринола.

Лечение этой группы пациентов должно осуществляться с осторожностью, и пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Дополнительная информация по безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистой системы представлена в разделах 4.8 и 5.1.

Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском развития синдрома распада опухоли

Пациенты, получающие химиотерапию для лечения гематологических злокачественных новообразований с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и получающим Форур, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний.

Аллергия/гиперчувствительность к лекарственному препарату

В период пострегистрационного применения поступали редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая угрожающие жизни: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острую анафилактическую реакцию/шок. В большинстве случаев эти реакции возникали в течение первого месяца терапии фебуксостатом.

У части пациентов имелась почечная недостаточность и/или реакция гиперчувствительности к аллопуринолу в анамнезе. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая синдром лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), в некоторых случаях сопровождались лихорадкой, изменением показателей крови, нарушением функции почек или печени.

Пациентов следует информировать о возможных признаках и симптомах аллергических реакций (реакций гиперчувствительности) и тщательно наблюдать на предмет развития симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности (см. раздел 4.8). Лечение фебуксостатом следует немедленно прекратить, если возникают серьезные аллергические реакции/реакции гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, поскольку ранняя отмена связана с лучшим прогнозом. У пациентов с развившимися аллергическими реакциями/реакциями гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона и острую анафилактическую реакцию/шок, терапию фебуксостатом ни при каких условиях нельзя возобновлять.

Острые приступы подагры (обострение подагры)

Терапию фебуксостатом следует начинать только после полного купирования острого приступа подагры. Начало лечения может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из депо в тканях и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови (см. разделы 4.8 и 5.1). В начале лечения фебуксостатом рекомендуется проводить профилактику развития приступов подагры с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или колхицина в течение не менее 6 месяцев (см. раздел 4.2).

При возникновении приступов подагры во время лечения фебуксостатом, его прием не следует прекращать. Острый приступ подагры необходимо лечить параллельно, учитывая особенности конкретного пациента. Длительное лечение фебуксостатом снижает частоту возникновения и тяжесть приступов подагры.

Отложение ксантина

В случае пациентов, у которых образование уратов значительно усилено (например, злокачественное новообразование и его лечение, синдром Леша-Нихана), абсолютная концентрация ксантина в моче в редких случаях может повышаться настолько, что происходит отложение ксантина в мочевых путях.

Данное явление не наблюдалось в опорном клиническом исследовании фебуксостата при синдроме распада опухоли.

Синдром Леша-Нихана

В связи с ограниченными данными не рекомендуется применение фебуксостата у пациентов с синдромом Леша-Нихана.

Меркаптопурин/азатиоприн

Применение фебуксостата не рекомендуется пациентам, одновременно применяющим меркаптопурин/азатиоприн, поскольку ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может вызвать повышение концентрации меркаптопурина/азатиоприна в плазме крови, что в свою очередь может привести к тяжелым токсическим эффектам. Если одновременного приема этих препаратов нельзя избежать, рекомендуется снизить дозы меркаптопурина/азатиоприна до 20% или менее от ранее назначенной дозы, чтобы избежать возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.5 и 5.3). Пациентам необходимо обеспечить тщательное наблюдение, а дозу меркаптопурина/азатиоприна позже следует последовательно скорректировать в соответствии с терапевтическим эффектом и признаками возможных токсических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

В связи с отсутствием опыта применения фебуксостата у пациентов, перенесших трансплантацию органов, его применение у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Теofilлин

При одновременном однократном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теofilлина в дозе 400 мг у здоровых добровольцев не наблюдалось изменений фармакокинетических показателей (см. раздел 4.5), таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг можно применять у пациентов, одновременно применяющих теofilлин, без риска повышения уровня теofilлина в плазме крови.

Данных по одновременному применению фебуксостата в дозе 120 мг и теofilлина нет.

Нарушения функции печени

Согласно объединенным данным клинических исследований 3-й фазы у 5,0 % пациентов, получавших фебуксостат, (наблюдались нарушения функции печени легкой степени тяжести. Перед началом терапии фебуксостатом и периодически после ее начала рекомендуется проводить оценку функционального состояния печени на основании клинических проявлений (см. раздел 5.1).

Нарушения функции щитовидной железы

У 5,5% пациентов, получавших фебуксостат в течение длительного времени в рамках расширенных долгосрочных открытых клинических исследований, наблюдались повышенные концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) ($>5,5$ мкМЕ/мл), в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении фебуксостата у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы (см. раздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Таблетки фебуксостата содержат лактозу. Пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данное лекарственное средство.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Меркаптопурин/азатиоприн

Учитывая механизм действия фебуксостата, основанного на ингибировании ксантиноксидазы (КСО), одновременный прием не рекомендуется. Ингибирование КСО фебуксостатом может привести к повышению концентрации меркаптопурина, азатиоприна в плазме крови и, как следствие, к усилению их миелотоксичности.

В случае одновременного применения с фебуксостатом дозу меркаптопурина/азатиоприна следует уменьшить до 20% или меньше от ранее назначенной дозы (см. разделы 4.4).

Приемлемость предложенной коррекции дозы, основанной на моделировании и имитационном анализе доклинических данных на крысах, была подтверждена результатами клинического исследования лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев, получавших азатиоприн в дозе 100 мг отдельно и сниженную дозу азатиоприна (25 мг) в комбинации с фебуксостатом (40 или 120 мг).

Исследования взаимодействия фебуксостата с другими химиотерапевтическими цитотоксическими препаратами не проводились.

Форур, 80 мг: данные по безопасности фебуксостата при проведении химиотерапии другими цитотоксическими препаратами отсутствуют.

Форур, 120 мг: в опорном исследовании синдрома распада опухоли фебуксостат назначался в дозе 120 мг один раз в сутки пациентам, проходящим различные режимы

химиотерапии, включая терапию моноклональными антителами. Однако в ходе этого исследования не изучались взаимодействия между лекарственными средствами (*drug-drug interactions*) и влияние лекарственного средства на заболевание (*drug-disease interactions*). В связи с этим нельзя исключать возможное взаимодействие фебуксостата с любым одновременно применяемым цитотоксическим препаратом.

Росиглитазон / субстраты изофермента CYP2C8

В условиях *in vitro* было показано, что фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2C8. В исследовании с участием здоровых добровольцев применение внутрь фебуксостата в дозе 120 мг один раз в сутки с однократным приемом дозы 4 мг росиглитазона не влияло на фармакокинетику росиглитазона и его метаболита N-десметилросиглитазона, и это указывает на то, что фебуксостат не является ингибитором фермента CYP2C8 в *in vivo*. На основании этого предполагается, что одновременное применение фебуксостата с росиглитазоном или другими субстратами CYP2C8 не потребует какой-либо коррекции дозы этих лекарственных средств.

Теofilлин

У здоровых добровольцев было проведено исследование лекарственного взаимодействия фебуксостата с теofilлином, чтобы оценить, способно ли ингибирование КСО привести к увеличению концентрации теofilлина в плазме крови, что наблюдалось в случае применения с другими ингибиторами КСО. Результаты исследования показали, что одновременный прием фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки с однократным применением дозы теofilлина 400 мг не влияет на фармакокинетику или безопасность теofilлина. В связи с этим не требуется соблюдать особую осторожность при одновременном применении фебуксостата 80 мг и теofilлина. Для дозы фебуксостата 120 мг таких данных нет.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ). Лекарственные препараты, ингибирующие процесс глюкуронизации, например, НПВП и пробенецид, теоретически могут оказывать влияние на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки. наблюдалось увеличение показателей максимальной концентрации в плазме (C_{max}) фебуксостата на 28%, площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) – на 41% и периода полувыведения ($T_{1/2}$) – на 26%. В клинических исследованиях

применение напроксена или других НПВП/ингибиторов ЦОГ-2 не было связано с клинически значимым повышением частоты возникновения нежелательных эффектов.

Фебуксостат можно применять одновременно с напроксеном без необходимости коррекции дозы.

Индукторы глюкуронизации

При одновременном применении фебуксостата с сильными индукторами глюкуронизации возможно ускорение метаболизма и снижение эффективности фебуксостата. В связи с этим, через 1–2 недели после начала терапии сильными индукторами глюкуронизации рекомендуется контроль концентрации мочевой кислоты в плазме крови. И наоборот, отмена приема индуктора глюкуронизации может привести к повышению концентрации фебуксостата в плазме крови.

Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин

Фебуксостат можно применять одновременно с колхицином или индометацином без необходимости коррекции дозы фебуксостата или других лекарственных препаратов, применяемых одновременно.

Коррекция дозы фебуксостата не требуется также при одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

При одновременном применении фебуксостата с варфарином коррекции дозы варфарина не требуется. Одновременное применение фебуксостата (80 мг или 120 мг один раз в сутки) с варфарином не оказывало влияния на фармакокинетику варфарина у здоровых добровольцев, а также на значение международное нормализованное отношение (МНО) и активность фактора VII.

Дезипрамин/субстраты изофермента CYP2D6

Было показано, что фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2D6 в условиях *in vitro*. В исследовании у здоровых добровольцев на фоне применения фебуксостата в дозе 120 мг 1 раз в сутки отмечалось увеличение AUC дезипрамина (субстрат изофермента CYP2D6) на 22%, что указывает на наличие у фебуксостата слабого ингибирующего влияния на изофермент CYP2D6 *in vivo*. На основании этого предполагается, что при одновременном применении фебуксостата с другими субстратами CYP2D6 коррекции доз этих лекарственных средств не требуется.

Антациды

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид или алюминия гидроксид, отмечается замедление всасывания фебуксостата (приблизительно на 1 час) и уменьшение $C_{\max}$ на 32%, при этом AUC фебуксостата существенно не изменялась. Таким образом, фебуксостат можно принимать независимо от приема антацидов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с недостаточностью данных потенциальный риск фебуксостата для человека неизвестен, поэтому применение фебуксостата во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3). Данные, полученные из малочисленных случаев применения фебуксостата во время беременности, не выявили неблагоприятного влияния данного препарата на беременность или здоровье плода/новорожденного ребенка. В исследованиях на животных не было выявлено признаков прямого или косвенного неблагоприятного воздействия препарата на течение беременности, развития эмбриона/плода или родов.

Лактация

Нет данных о способности фебуксостата проникать в грудное молоко. Исследования на животных показали, что фебуксостат проникает в грудное молоко и нарушает развитие вскармливаемых животных. Нельзя исключать риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. В связи с этим применение фебуксостата противопоказано при грудном вскармливании (см. раздел 4.3).

Фертильность

В исследованиях репродуктивной токсичности у животных при применении фебуксостата в дозах до 48 мг/кг/сут не оказывали дозозависимого неблагоприятного воздействия на фертильность. Влияние фебуксостата на фертильность у человека неизвестно.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении фебуксостата сообщалось о возникновении сонливости, головокружения, парестезии и нечеткости зрения. Пациентам следует соблюдать осторожность, убедившись перед управлением транспортными средствами, работой с

механизмами или занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций,, в том, что препарат Форур не оказывает неблагоприятного влияния на эти виды деятельности.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В число наиболее часто регистрируемых нежелательных реакций (НР) в клинических исследованиях (4 072 участника, получивших фебуксостат в дозе от 10 мг до 300 мг), в пострегистрационных исследованиях безопасности (исследование FAST: 3 001 участник, получивший препарат в дозах от 80 мг до 120 мг) и по данным пострегистрационного опыта применения у пациентов с подагрой входят: приступы подагры, нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, одышка, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боль в конечностях, отек и утомляемость. Эти НР были преимущественно легкой или средней степени тяжести. В ходе пострегистрационного наблюдения были выявлены редкие серьезные реакции гиперчувствительности на фебуксостат, некоторые из которых были связаны с системными симптомами, а также редкие случаи внезапной сердечной смерти.

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные НР приведены ниже по нисходящей частоте возникновения в соответствие с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота НР основана на данных клинических исследований и пострегистрационного опыта применения у пациентов с подагрой.

В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в комбинированных расширенных долгосрочных исследованиях фазы 3, пострегистрационных исследованиях безопасности и в период пострегистрационного применения представлены ниже.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Редко</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз*, анемия [#]
--	---

Нарушения со стороны иммунной системы	<u>Редко</u> Анафилактическая реакция*, реакции гиперчувствительности к лекарственному средству*
Эндокринные нарушения	<u>Нечасто</u> Повышение концентрации тиреотропного гормона, гипотиреоз [#]
Нарушения со стороны органа зрения	<u>Нечасто</u> Нечеткость зрения <u>Редко</u> Окклюзия артерии сетчатки [#]
Нарушения метаболизма и питания	<u>Часто</u> Приступы подагры*** <u>Нечасто</u> Сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела <u>Редко</u> Снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия
Психические нарушения	<u>Нечасто</u> Снижение либидо, бессонница <u>Редко</u> Нервозность, подавленное настроение [#] , нарушение сна [#]
Нарушения со стороны нервной системы	<u>Часто</u> Головная боль, головокружение <u>Нечасто</u> Парестезия, гемипарез, сонливость, летаргия [#] , изменение вкусового восприятия, гипестезия, гипосмия <u>Редко</u> Агевзия [#] , ощущение жжения [#]
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<u>Нечасто</u> Шум в ушах <u>Редко</u> Вертиго [#]
Нарушения со стороны сердца	<u>Нечасто</u> Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), ощущение сердцебиения, отклонения от нормы на ЭКГ, аритмия [#] , блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел «Синдром распада опухоли»), синусовая тахикардия (см. раздел «Синдром распада опухоли») <u>Редко</u> Внезапная сердечная смерть*

Нарушения со стороны сосудов	<u>Нечасто</u> Гипертензия, «приливы» крови к лицу, ощущение жара, кровотечение (см. раздел «Синдром распада опухоли») <u>Редко</u> Сосудистый коллапс [#]
Нарушения со стороны дыхательной системы. органов грудной клетки и средостения	<u>Часто</u> Одышка <u>Нечасто</u> Бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей [#] , кашель, ринорея [#] <u>Редко</u> Пневмония [#]
Желудочно-кишечные нарушения	<u>Часто</u> Диарея**, тошнота <u>Нечасто:</u> Боль в животе, боль в верхней части живота [#] , вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость в полости рта, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, изъязвление полости рта, отек губ [#] , панкреатит <u>Редко</u> Перфорация желудочно-кишечного тракта [#] , стоматит [#]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<u>Часто</u> Нарушение функции печени** <u>Нечасто</u> Желчнокаменная болезнь <u>Редко</u> Гепатит, желтуха*, поражение печени*, холецистит [#]

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Часто</u> Сыпь (включая различные типы сыпи, которые регистрировались с более низкой частотой, см. ниже), зуд <u>Нечасто</u> Дерматит, крапивница, изменение цвета кожи, поражение кожи, петехии, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, гипергидроз, алопеция, экзема[#], эритема, ночная потливость[#], псориаз[#], зудящая сыпь[#] <u>Редко</u> Токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, ангионевротический отек*, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами*, тяжелые формы генерализованной сыпи*, эритема, эксфолиативная сыпь, фолликулярная сыпь, везикулярная сыпь, пустулезная сыпь, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<u>Часто</u> Артралгия, миалгия, боль в конечности[#] <u>Нечасто</u> Артрит, скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, мышечный спазм, мышечное напряжение, бурсит, отек суставов[#], боль в спине[#], скованность мышц[#], скованность суставов <u>Редко</u> Рабдомиолиз*, синдром вращательной манжеты плеча^{##}, ревматическая полимиалгия[#]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<u>Нечасто</u> Почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей[#] <u>Редко</u> Тубулоинтерстициальный нефрит*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<u>Нечасто</u> Эректильная дисфункция

Общие нарушения и реакции в месте введения	<u>Часто</u> Отек, усталость <u>Нечасто</u> Боль в грудной клетке, дискомфорт в области грудной клетки, боль[#], недомогание[#] <u>Редко</u> Жажда, ощущение жара[#]
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Нечасто</u> Повышение активности амилазы в плазме крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение концентрации креатина в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, снижение гемоглобина, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение концентрации калия в плазме крови, повышение МНО[#] <u>Редко</u> Повышение концентрации глюкозы в плазме крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации креатинфосфокиназы в плазме крови*
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	<u>Нечасто</u> Ушиб[#]

* Нежелательные реакции, выявленные в период пострегистрационного наблюдения

** Неинфекционная диарея, возникшая на фоне лечения, и отклонения функциональных проб печени в комбинированных исследованиях 3-й фазы чаще наблюдались у пациентов, применявших одновременно колхицин.

*** Данные по частоте острых приступов подагры в отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях 3-й фазы см. в разделе 5.1.

#Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе пострегистрационных исследований безопасности

Описание отдельных нежелательных реакций

По данным пострегистрационного опыта применения в редких случаях возникали серьезные реакции гиперчувствительности на фебуксостат, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острую анафилактическую реакцию/шок. Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз характеризуются возникновением прогрессирующей кожной сыпи, в сочетании с буллезным поражением кожи и слизистых оболочек и раздражением глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут быть связаны со следующими симптомами: кожные реакции, характеризующиеся инфильтративной макулопапулезной сыпью, генерализованной или эксфолиативной сыпью, а также кожными поражениями, отеком лица, лихорадкой, гематологическими нарушениями, такими как тромбоцитопения и эозинофилия, поражением одного или нескольких органов (печени и почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит) (см. раздел 4.4).

Приступы подагры обычно наблюдались вскоре после начала лечения и в течение первых месяцев терапии. В последующем частота приступов подагры снижалась. Рекомендуется проводить профилактику развития острых приступов подагры (см. разделы 4.2 и 4.4).

Синдром распада опухоли

В рандомизированном двойном-слепом, опорном исследовании 3-й фазы FLORENCE, в котором фебуксостат сравнивали с аллопуринолом (346 пациентов, проходивших химиотерапию для лечения гематологических злокачественных новообразований, с риском распада опухоли от умеренного до высокого), только у 22 (6,4%) пациентов были зарегистрированы НР, а именно – по 11 (6,4%) пациентов в каждой группе лечения. Большинство нежелательных реакций были легкой или умеренной степени тяжести. В целом, исследование FLORENCE не выявило каких-либо особых проблем с безопасностью в дополнение к предыдущему опыту применения фебуксостата при подагре, за исключением следующих трех НР (перечисленных ниже).

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: кровотечение

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by/>

4.9 Передозировка

Лечение

Пациентам с передозировкой следует обеспечить симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоподагрические препараты, препараты, ингибирующие синтез мочевой кислоты

Код АТХ: M04AA03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека и образуется в каскаде реакций гипоксантин - ксантин - мочевая кислота. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола и представляет собой сильный непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы (константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ). Фермент ксантиноксидаза катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты.

В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидин-монофосфатдекарбоксилаза или пуриннуклеозидфосфорилаза.

Клиническая эффективность и безопасность

Подагра

Эффективность фебуксостата была продемонстрирована в трех опорных исследованиях 3-й фазы (два опорных исследования APEx и FACT и дополнительное исследование CONFIRMS, описанное ниже), которые проводились с участием 4101 пациента, страдающего гиперурикемией и подагрой. В каждом из этих исследований 3-й фазы фебуксостат более эффективно снижал и поддерживал низкий уровень мочевой кислоты

в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом. Первичной конечной точкой эффективности в исследованиях APEx и FACT была доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в плазме крови за последние 3 месяца была менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании CONFIRMS, результаты которого стали доступны после получения первого регистрационного удостоверения на фебуксостат, первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в плазме крови был менее 6,0 мг/дл на момент заключительного визита.

Подгруппа пациентов с нарушением функции почек (первичная конечная точка исследований)

В исследовании APEx эффективность фебуксостата исследовалась у пациентов с нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови $> 1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл). В группе фебуксостата первичная конечная точка была достигнута у 44% пациентов, получавших фебуксостат в дозе 80 мг один раз в сутки, у 45%, получавших 120 мг один раз в сутки и у 60% пациентов, получавших фебуксостат в дозе 240 мг один раз в сутки в сравнении с 0% в группе аллопуринола (100 мг один раз в сутки) и группе плацебо. При этом клинически значимых различий в снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты в процентах у здоровых добровольцев отмечено не было, вне зависимости от функционального состояния почек (58% в группе с нормальной функцией почек и 55% в группе с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести).

В исследовании CONFIRMS был проведен проспективный анализ данных пациентов с подагрой и нарушением функции почек, который показал, что у пациентов с подагрой и почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (у 65% пациентов в исследовании) фебуксостат был значительно более эффективен в снижении концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг или 200 мг.

Подгруппа пациентов с концентрацией мочевой кислоты в плазме крови более 10 мг/дл (первичная конечная точка исследований).

Исходная концентрация мочевой кислоты в плазме крови более 10 мг/дл отмечалась приблизительно у 40% пациентов, включенных в исследования APEx и FACT, в общей сложности. Среди этих пациентов первичная конечная точка (концентрация мочевой кислоты менее 6 мг/дл в последние 3 визита) была достигнута у 41% пациентов,

принимавших фебуксостат в дозе 80 мг один раз в сутки, у 48% пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 120 мг один раз в сутки и у 66% пациентов, принимающих фебуксостат в дозе 240 мг один раз в сутки в сравнении с 9% в группе пациентов, принимавших аллопуринол в дозах, составляющих 300 или 100 мг один раз в сутки и 0% в группе плацебо.

По данным исследования CONFIRMS, доля пациентов с исходной концентрацией мочевой кислоты более 10 мг/дл, достигших первичной конечной точки эффективности (концентрация мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл на последнем визите) составила 27%, для пациентов, получавших фебуксостат 40 мг один раз в сутки, 49% для пациентов, получавших фебуксостат 80 мг один раз в сутки и 31% пациентов, получавших 300 мг или 200 мг аллопуринола один раз в сутки.

Пациенты, нуждавшиеся в лечении острого приступа подагры (клинические исходы)

Исследование APEx: В течение 8-недельного профилактического периода в группе пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 120 мг в сутки, в лечении острого приступа подагры нуждалась большая доля пациентов (36%), чем в группах, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг (28%), аллопуринол в дозе 300 мг (23%) и в группе плацебо (20%). В течение профилактического периода частота развития острых приступов подагры возрастала, в последующем снижаясь с течением времени. От 46% до 55% пациентов получали лечение по поводу острого приступа подагры с 8-й по 28-ю неделю. Острые приступы подагры в течение последних четырех недель исследования (недели 24–28) наблюдались у 15% пациентов в группе фебуксостата (80 мг, 120 мг), у 14% пациентов в группе аллопуринола (300 мг) и у 20% пациентов в группе плацебо.

Исследование FAcT: В течение 8-недельного профилактического периода в группе пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 120 мг один раз в сутки, в лечении острого приступа подагры нуждалась большая доля пациентов (36%), чем в группах, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг в сутки (22%) и аллопуринол в дозе 300 мг в сутки (21%). После 8-недельного профилактического периода частота развития острого приступа подагры возрастала и затем постепенно уменьшалась с течением времени (64% и 70% пациентов получали лечение по поводу обострения подагры с 8-й по 52-ю неделю). Острые приступы подагры в течение последних четырех недель исследования (недели 49–52) наблюдались у 6-8% пациентов в группе фебуксостата (80 мг, 120 мг) и у 11% пациентов в группе аллопуринола (300 мг).

Расширенные долгосрочные открытые исследования

Исследование EXCEL (C02-021): трехлетнее открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование, с аллопуринолом в качестве контроля, расширенное исследование 3-й фазы по оценке безопасности у пациентов, которые завершили опорные исследования 3-й фазы (APEX или FACT). В нем приняли участие в общей сложности 1086 пациентов: фебуксостат 80 мг 1 р./сут. (n=649), фебуксостат 120 мг 1 р./сут. (n=292) и аллопуринол 100 мг или 300 мг 1 р./сут. (n=145).

Концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл сохранялась с течением времени (т.е. у 91% и 93% пациентов, получавших начальное лечение фебуксостатом в дозах 80 мг и 120 мг, соответственно).

Данные за три года продемонстрировали снижение частоты обострений подагры: менее 4% пациентов нуждались в лечении острого приступа подагры (т.е. более 96% пациентов не нуждались в лечении обострений) через 16–24 месяцев и через 30–36 месяцев терапии. У 46% и 38% пациентов, проходящих заключительную стабильную терапию фебуксостатом в дозе 80 или 120 мг один раз в сутки, соответственно, наблюдалось полное исчезновение тофусов на момент заключительного визита относительно исходной точки времени.

Исследование FOCUS представляло собой пятилетнее открытое, многоцентровое, расширенное исследование 2-й фазы по оценке безопасности у пациентов, которые прошли 4-недельное двойное слепое исследование фебуксостата в начальной дозе 80 мг один раз в сутки. 62% пациентов не нуждались в коррекции дозы для поддержания целевого уровня концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л), а 38% пациентов требовалась коррекция дозы для достижения окончательной стабильной дозы.

Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в плазме крови менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) на момент заключительного визита превышала 80% (81–100%) при применении любой из исследуемых доз фебуксостата.

Пострегистрационные долгосрочные исследования

Исследование CARES представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование по подтверждению не меньшей эффективности, в котором сердечно-сосудистые исходы на фоне применения фебуксостата сравнивали с таковыми

в случае применения аллопуринола, у пациентов с подагрой и наличием в анамнезе серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, коронарную или церебральную реваскуляризацию, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с госпитализацией, заболевание периферических сосудов или сахарный диабет с признаками микрососудистого или макрососудистого заболеваний. Для достижения концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл дозу фебуксостата повышали с 40 мг до 80 мг (независимо от функции почек), а дозу аллопуринола повышали с шагом 100 мг от 300 до 600 мг у пациентов с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью легкой степени тяжести, и с 200 до 400 мг у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести.

Первичной конечной точкой в исследовании CARES был период времени до возникновения первого серьезное сердечно-сосудистое событие (MACE - *major adverse cardiovascular event*-), включавшего нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистого заболевания и нестабильная стенокардия с экстренной коронарной реваскуляризацией. Конечные точки (первичные и вторичные) оценивались в анализе в соответствии с назначенным лечением (анализа ИТТ - *intention-to-treat analysis*), включая всех участников, которые прошли рандомизацию и получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата в рамках двойной-слепой терапии.

В целом 56,6% пациентов досрочно завершили исследуемую терапию, а 45% пациентов не осуществили все визиты в рамках исследования.

В общей сложности 6190 пациентов проходили наблюдение в среднем в течение 32 месяцев, с медианой продолжительности воздействия 728 дней у пациентов в группе фебуксостата (n=3098) и 719 дней в группе аллопуринола (n=3092).

Первичная конечная точка MACE регистрировалась с одинаковой частотой в группах лечения фебуксостатом и аллопуринолом (10,8% в сравнении с 10,4% пациентов, соответственно; отношение рисков [ОР] составило 1,03; двусторонний повторный 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,89–1,21).

При анализе отдельных компонентов MACE (вторичные конечные точки) частота смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в группе фебуксостата была выше, чем в группе аллопуринола (4,3% в сравнении с 3,2% пациентов; отношение рисков (ОР) 1,34; 95% ДИ: 1,03–1,73).

Частота других событий MACE была схожей в группах фебуксостата и аллопуринола: нефатальный инфаркт миокарда (3,6% в сравнении с 3,8% пациентов; ОР 0,93; 95% ДИ: 0,72–1,21), нефатальный инсульт (2,3% в сравнении с 2,3% пациентов; ОР 1,01; 95% ДИ 0,73–1,41) и экстренная коронарная реваскуляризация по поводу нестабильной стенокардии (1,6% в сравнении с 1,8% пациентов; ОР 0,86; 95% ДИ: 0,59–1,26). Смертность от любой причины на фоне применения фебуксостата также была выше, чем при приеме аллопуринола (7,8% в сравнении с 6,4% пациентов; ОР 1,22; 95% ДИ: 1,01–1,47), что в основном было обусловлено более высокой частотой смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе (см. раздел 4.4).

Частота подтвержденных случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности, госпитализации по поводу аритмий, несвязанных с ишемией, явлений венозной тромбоэмболии и госпитализации по поводу транзиторных ишемических атак была сопоставимой в группах фебуксостата и аллопуринола.

Исследование FAST представляло собой проспективное рандомизированное открытое слепое по конечной точке исследование, в котором фебуксостат сравнивали с аллопуринолом по профилю сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с хронической гиперурикемией (при состояниях, когда уже произошло отложение уратов) и факторами сердечно-сосудистого риска (т.е. у пациентов в возрасте 60 лет и старше, как минимум, с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска). Пациенты, соответствующие критериям для участия в исследовании, получали до рандомизации терапию аллопуринолом и им, при необходимости, проводилась коррекция дозы в соответствии с клинической оценкой, рекомендациями Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) и утвержденным режимом дозирования. После завершения вводной фазы терапии аллопуринолом пациенты с концентрацией мочевой кислоты в плазме крови менее 0,36 ммоль/л (< 6 мг/дл) или получавшие максимально переносимую дозу или максимальную разрешенную дозу аллопуринола были рандомизированы с распределением в соотношении 1:1 по группам лечения фебуксостатом или аллопуринолом.

Первичной конечной точкой в исследовании FAST был период времени до возникновения первого события, включенного в составную конечную точку исследования Рабочей группы исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration -APTС), в которую входили:

- i) госпитализация, связанная с нефатальным инфарктом миокарда/положительным по биомаркеру острого коронарного синдрома (ОКС);
- ii) нефатальный инсульт;
- iii) смерть в результате сердечно-сосудистого события. Первичный анализ был основан на принципе оценки во время лечения.

В целом, было рандомизировано 6128 пациентов, с распределением 3063 пациентов в группу фебуксостата и 3065 пациентов в группу аллопуринола.

В первичном анализе фебуксостат не уступал аллопуринолу по частоте возникновения первичной конечной точки, которая была зарегистрирована у 172 пациентов (1,72/100 пациенто-лет) на фоне лечения фебуксостатом по сравнению с 241 пациентом (2,05/100 пациенто-лет) на фоне лечения аллопуринолом, со скорректированным ОР 0,85 (95% ДИ: 0,70–1,03), $p < 0,001$. Анализ первичной конечной точки в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда, инсультом или ОКС в анамнезе не выявил статистически значимых различий между группами лечения: в группе фебуксостата было 65 (9,5%) пациентов, у которых наблюдались соответствующие явления, и 83 (11,8%) пациента с явлениями в группе аллопуринола; скорректированное ОР 1,02 (95% ДИ: 0,74–1,42); $p = 0,202$.

Лечение фебуксостатом не было связано с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или смертности от любой причины в целом или в подгруппах пациентов с инфарктом миокарда, инсультом или ОКС в анамнезе в исходной точке времени. В целом в группе фебуксостата было меньше случаев смертельного исхода (62 смертельных исхода вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и 108 смертельных исходов с любой причиной смерти), чем в группе аллопуринола (82 смертельных исхода вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и 174 смертельных исхода с любой причиной смерти).

На фоне лечения фебуксостатом наблюдалось более существенное снижение концентрации мочевой кислоты по сравнению с терапией аллопуринолом.

Синдром распада опухоли

Эффективность и безопасность фебуксостата для профилактики и лечения синдрома распада опухоли оценивали в исследовании FLORENCE.

В исследование были включены пациенты с гемобластозами, которым проводилась химиотерапия и которые имели риск развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого. Фебуксостат продемонстрировал более сильный и более быстрый эффект снижения концентрации мочевой кислоты в плазме крови в сравнении с аллопуринолом.

Исследование FLORENCE представляло собой рандомизированное (1:1) двойное слепое опорное исследование III фазы, в котором фебуксостат в дозе 120 мг один раз в сутки сравнивали с аллопуринолом в дозе от 200 до 600 мг в сутки (средняя суточная доза аллопуринола [$\pm$ стандартное отклонение]: $349,7 \pm 112,90$ мг) по степени контроля концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Первичными конечными точками являлись: площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мочевой кислоты в плазме крови и изменение концентрации креатинина в плазме крови на 8-й день исследования по сравнению с исходным уровнем.

Среднее значение AUC мочевой кислоты (мг $\times$ ч/дл) было статистически значимо меньше в группе фебуксостата. Кроме этого, в группе фебуксостата среднее значение концентрации мочевой кислоты в плазме крови было достоверно ниже с первых 24 ч лечения и при всех последующих измерениях.

Статистически значимых различий средних значений концентрации креатинина в плазме крови в группах фебуксостата и аллопуринола отмечено не было.

При оценке вторичных конечных точек частота развития синдрома распада опухоли при применении фебуксостата и аллопуринола статистически не различалась ни по критериям лабораторной диагностики, ни по клиническим критериям.

Частота развития всех симптомов, возникавших в период лечения, и частота нежелательных реакций составляли 67,6% против 64,7% и 6,4% против 6,4% в группе фебуксостата и группе аллопуринола, соответственно.

В исследовании FLORENCE у пациентов, у которых планировалось применение аллопуринола, фебуксостат продемонстрировал более выраженный контроль концентрации мочевой кислоты плазмы крови в сравнении с аллопуринолом. Данных, позволяющих сравнить фебуксостат с расбуриказой, в настоящее время не имеется.

Эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с острым синдромом распада опухоли тяжелой степени тяжести (например, у пациентов, у которых остальные схемы лечения, направленные на снижение концентрации мочевой кислоты оказались неэффективны) не изучались.

5.2 Фармакокинетические свойства

Популяционные фармакокинетический и фармакодинамический анализы были проведены у 211 пациентов с гиперурикемией и подагрой, получавших фебуксостат в дозе 40–240 мг один раз в сутки. В целом, фармакокинетические параметры

фебуксостата, оценивавшиеся с помощью этих анализов, согласуются с параметрами, полученными у здоровых участников, и это указывает на то, что данные исследований фармакокинетики и фармакодинамики с участием здоровых добровольцев являются репрезентативными в отношении популяции пациентов с подагрой.

Абсорбция

Фебуксостат быстро ($T_{\max}$ 1,0–1,5 ч) и хорошо всасывается (не менее 84%). После однократного или многократного приема внутрь доз 80 и 120 мг один раз в сутки значение $C_{\max}$ составляет примерно 2,8–3,2 мкг/мл и 5,0–5,3 мкг/мл, соответственно. Абсолютная биодоступность фебуксостата в составе таблеток не изучалась.

После многократного приема внутрь дозы 80 мг один раз в сутки или однократного приема внутрь дозы 120 мг с пищей с высоким содержанием жиров наблюдалось снижение $C_{\max}$ фебуксостата на 49% и 38%, а AUC - на 18% и 16%, соответственно. Однако это не оказало влияния на клиническую эффективность снижения концентрации мочевой кислоты в плазме крови (при многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг). Таким образом, фебуксостат можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V_{ss}/F) фебуксостата в равновесном состоянии варьируется от 29 л до 75 л после приема внутрь дозы 10–300 мг. Степень связывания фебуксостата с белками плазмы крови составляет примерно 99,2% (преимущественно с альбумином) и является постоянным в диапазоне концентраций, достигаемых при дозах 80 мг и 120 мг. Связывание активных метаболитов с белками плазмы крови варьируется от 82% до 91%.

Биотрансформация

Фебуксостат интенсивно метаболизируется путем конъюгации посредством ферментной системы уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФГТ) и окисления посредством системы цитохрома P450 (CYP). Было выявлено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита, три из которых обнаруживаются в плазме крови человека. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что эти окислительные метаболиты образуются в основном при участии изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а глюкуронид фебуксостата образуется в основном изоформами УДФГТ 1A1, 1A8 и 1A9.

Элиминация

Фебуксостат выводится через кишечник и почками. После приема внутрь дозы 80 мг ^{14}C -меченого фебуксостата примерно 49% дозы выводится почками: в виде неизмененного фебуксостата (3%), в виде ацилглюкуронида (30%), в виде его окислительных метаболитов и их конъюгатов (13%) и в виде других метаболитов (3%). Помимо выведения почками, примерно 45% дозы выводится через кишечник в виде неизмененного фебуксостата (12%), ацилглюкуронида (1%), его окислительных метаболитов и их конъюгатов (25%) и в виде других метаболитов (7%).

Средний терминальный кажущийся конечный $T_{1/2}$ фебуксостата составляет примерно от 5 до 8 часов.

Линейность (нелинейность)

У здоровых добровольцев $C_{\max}$ и AUC фебуксостата увеличивались пропорционально дозе после однократного и многократного приема доз в диапазоне от 10 мг до 120 мг. В случае доз в диапазоне от 120 мг до 300 мг фебуксостата наблюдалось непропорциональное дозе увеличение AUC в большей степени. При приеме доз от 10 мг до 240 мг один раз в сутки не наблюдалось заметного накопления.

Фармакодинамическая-фармакокинетическая зависимость

Почечная недостаточность

После многократного приема дозы 80 мг фебуксостата у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести показатель $C_{\max}$ фебуксостата не отличался от значения у пациентов с нормальной функцией почек. Средняя суммарная AUC фебуксостата увеличивалась примерно в 1,8 раза - с 7,5 мкг×ч/мл в группе с нормальной функцией почек до 13,2 мкг×ч/мл в группе с тяжелой почечной недостаточностью. Значения $C_{\max}$ и AUC фармакологически активных метаболитов увеличивались в 2 и 4 раза, соответственно. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

После многократного приема доз 80 мг фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по Чайлд-Пью (5-6 баллов)) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью (7-9 баллов)) степенью тяжести значения $C_{\max}$ и AUC фебуксостата и его метаболитов значимо не отличались от значений у добровольцев с нормальной печеночной функцией. Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью (10-15 баллов)) не проводились.

Лица пожилого возраста

После многократного приема внутрь доз фебуксостата у пожилых людей не наблюдалось статистически значимых различий AUC по сравнению с более молодыми здоровыми добровольцами.

Пол

После многократного приема фебуксостата внутрь значения $C_{\max}$ и AUC у женщин были, соответственно, на 24% и 12% выше, чем у мужчин. Однако скорректированные по массе тела значения $C_{\max}$ и AUC были схожими у обоих полов. Таким образом, коррекция дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (E460)

Гидроксипропилцеллюлоза (E463)

Натрия кроскармеллоза

Кремния диоксид коллоидный безводный (E551)

Магния стеарат (E470b)

Оболочка таблетки

Поливиниловый спирт (E1203)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Сополимер метакриловой кислоты с этилакрилатом (1:1) (тип А)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Натрия гидрокарбонат (E500(ii))

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из алюминия-ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорид и алюминия-поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид.

По 2 или 4 блистера помещают вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38

Телефон: (36-1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, этаж 13, блок В

Телефон: +7 (495) 363-39-66.

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г.

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33.

Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А.

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52.

Факс: (017) 227-35-53.

Электронная почта: info@egis.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Форур доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.