

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Подагрель, 80 мг, капсулы

Подагрель, 120 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фебуксостат.

Подагрель, 80 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 80 мг фебуксостата.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Подагрель, 120 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 120 мг фебуксостата.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Подагрель, 80 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1 темно-коричневого цвета. Содержимое капсул – порошок от белого до белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета.

Подагрель, 120 мг, капсулы

Твердые желатиновые двухцветные капсулы № 0: корпус светло-коричневого цвета с крышечкой темно-коричневого цвета. Содержимое капсул – порошок от белого до белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Подагрель показан для применения у взрослых для:

- лечения хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т. ч., в анамнезе);
- профилактики и лечения хронической гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии 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

Рекомендованная начальная доза составляет 80 мг фебуксостата один раз в сутки независимо от приема пищи. В случае если концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2–4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.

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

Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев.

Синдром распада опухоли

Рекомендованная доза составляет 120 мг фебуксостата один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат следует начинать принимать за два дня до начала цитотоксической химиотерапии. Длительность применения препарата 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

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) эффективность и безопасность препарата изучены недостаточно (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью [5–6 баллов]) рекомендованная доза препарата составляет 80 мг 1 раз в сутки. Опыт применения препарата при печеночной недостаточности средней степени тяжести ограничен.

Пациентам, принимавшим участие в исследовании FLORENCE, коррекции дозы фебуксостата в зависимости от функции печени не требовалось (в исследование не включались пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести).

Исследования эффективности и безопасности применения фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью [10–15 баллов]) не проводились.

Дети

Безопасность и эффективность фебуксостата у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не были установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Подагрель принимают 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно);
- печеночная недостаточность;
- серьезные аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) в анамнезе;
- ишемическая болезнь сердца;
- застойная сердечная недостаточность;
- заболевания щитовидной железы;
- одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности);
- состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен);
- синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен).

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 получающие фебуксостат, 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 имела 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.).

Теофиллин

При одновременном однократном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина 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 теофиллин, без риска повышения уровня теофиллина в плазме крови.

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

Нарушения функции печени

Согласно объединенным данным клинических исследований 3 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

Препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной капсуле, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Меркаптопурин/азатиоприн

С учетом механизма действия фебуксостата, основанного на ингибировании ксантиноксидазы, одновременное применение не рекомендуется. Ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может приводить к повышению концентрации меркаптопурина, азатиоприна в плазме крови и усилению их миелотоксического действия. В случае одновременного применения с фебуксостатом, дозу меркаптопурина/азатиоприна рекомендуется снизить до 20 % ранее назначенной дозы или ниже.

Адекватность предложенной корректировки дозы, которая была основана на моделировании и имитационном анализе доклинических данных на крысах, была подтверждена результатами клинического исследования лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев, получавших азатиоприн 100 мг отдельно и азатиоприн в сниженной дозе (25 мг) в комбинации с фебуксостатом (40 или 120 мг). Исследований лекарственного взаимодействия фебуксостата и других цитотоксических химиотерапевтических препаратов не проводилось. Нет данных о безопасности фебуксостата 80 мг при проведении химиотерапии другими цитотоксическими лекарственными препаратами.

В опорном исследовании синдрома лизиса опухоли, фебуксостат в дозе 120 мг ежедневно назначался пациентам, проходящим несколько схем химиотерапии, включая моноклональные антитела. Однако лекарственные взаимодействия (drug-drug interactions) и особенности действия фебуксостата на фоне заболевания (drug-disease interactions), в этом исследовании не изучались. В связи с этим нельзя исключить возможность взаимодействия фебуксостата с цитотоксическими препаратами при одновременном применении.

Цитостатики

Исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата и цитостатических препаратов не проводилось. Тем не менее, так как исследований по изучению лекарственной болезни и лекарственного взаимодействия фебуксостата с цитотоксическими препаратами не проводилось, потенциального взаимодействия фебуксостата с одновременно применяемыми цитотоксическими химиопрепаратами нельзя исключить.

Росиглитазон/субстраты изофермента цитохрома P450 (CYP) 2C8

По данным *in vitro* фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2C8. У здоровых добровольцев при одновременном применении 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки и разовой дозы 4 мг росиглитазона изменений фармакокинетических показателей росиглитазона и его метаболита N-дисметил росиглитазона отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии у фебуксостата свойств ингибитора изофермента CYP2C8 *in vivo*. При одновременном применении фебуксостата и росиглитазона (или других субстратов изофермента CYP2C8) коррекции дозы не требуется.

Теofilлин

У здоровых добровольцев было проведено исследование лекарственного взаимодействия фебуксостата, чтобы оценить, может ли ингибирование ксантиноксидазы приводить к увеличению концентрации теофиллина в плазме крови, как было отмечено при применении других ингибиторов ксантиноксидазы. Результаты исследования продемонстрировали, что при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг изменений фармакокинетических показателей или переносимости теофиллина не наблюдалось. Таким образом, при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина особых мер предосторожности не требуется. Изучение одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ). Лекарственные препараты, угнетающие 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 максимальной концентрации (C_{max}) фебуксостата на 28 %, площади под кривой «концентрация – время» (AUC) – на 41 % и периода полувыведения ($T_{1/2}$) – на 26 %. В клинических исследованиях применение напроксена или других НПВП/ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) не сопровождалось клинически значимым повышением частоты возникновения

нежелательных эффектов. Одновременное применение фебуксостата и напроксена или других НПВП/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым повышением частоты возникновения побочных явлений. Коррекции дозы при одновременном применении фебуксостата и напроксена не требуется.

Индукторы глюкуронизации

При одновременном применении фебуксостата с сильными индукторами глюкуронизации возможно усиление его метаболизма и снижение эффективности. При одновременном применении необходим контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови через 1–2 недели после начала терапии. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение $C_{\max}$ фебуксостата.

Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин

Фебуксостат можно применять одновременно с колхицином или индометацином без коррекции дозы.

Также не требуется коррекции дозы фебуксостата при одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

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

Дезипрамин/субстраты изофермента CYP2D6

По данным, полученным *in vitro*, фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2D6. 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 свидетельствует о слабом ингибирующем эффекте фебуксостата на изофермент CYP2D6 *in vivo*. Таким образом, при одновременном применении фебуксостата и субстратов изофермента CYP2D6 коррекции дозы не требуется.

Антациды

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с недостаточностью данных потенциальный риск фебуксостата для человека не известен, поэтому применение фебуксостата во время беременности противопоказано. Имеется ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности, в ходе которого неблагоприятного воздействия на течение беременности и состояние плода/новорожденного отмечено не было. В исследованиях на животных не было отмечено прямого и косвенного неблагоприятного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода и процесс родов.

Лактация

Нет данных о том, проникает ли фебуксостат в грудное молоко. В исследованиях на животных отмечено, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает неблагоприятное воздействие на развитие вскармливаемых детенышей. Таким образом, нельзя исключить риска

для грудных детей. В связи с этим применение фебуксостата противопоказано в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях репродуктивной функции у животных при применении фебуксостата в дозах до 48 мг/кг/сут не было получено дозозависимых нежелательных эффектов в отношении фертильности. Влияние фебуксостата на фертильность у человека неизвестно.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении препарата Подагрель возможно появление сонливости, головокружения, парестезии и нечеткости зрения, и, как следствие, снижение реакции и способности к концентрации внимания, поэтому во время применения препарата Подагрель необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) у пациентов с подагрой при применении фебуксостата по результатам клинических исследований (4072 пациентов, принимавших фебуксостат в дозе от 10 мг до 300 мг), пострегистрационных исследований безопасности (исследование FAST: 3001 участник получал препарат в дозах от 80 мг до 120 мг) и по данным пострегистрационного наблюдения являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, диспноэ, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боли в конечностях, отеки и усталость. В большинстве случаев указанные НР характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы редкие случаи развития серьезных НР гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами, и редкие случаи внезапной сердечной смерти.

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные побочные эффекты приведены ниже в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения по нисходящей частоте возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

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> Анафилактические реакции*, реакции гиперчувствительности к лекарственному средству*
Эндокринные нарушения	<u>Нечасто</u> Повышение концентрации ТТГ в плазме крови, 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, отклонение от нормы на ЭКГ, аритмия [#] , блокада левой ножки пучка Гиса (см. подраздел «Синдром распада опухоли»), синусовая тахикардия (см. подраздел «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. подраздел «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#
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<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, алоpecia, экзема#, эритема, ночная потливость#, псориаз#, зудящая сыпь# <u>Редко</u> Токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, ангионевротический отек*, лекарственная реакция 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, костной и соединительной ткани	<u>Часто</u> Артралгия, миалгия, боли 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 содержания 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

В период пострегистрационного применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилактические реакции и шок.

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз характеризуются возникновением прогрессирующей кожной сыпи в сочетании с буллезным поражением кожи или слизистых, а также раздражением глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут также проявляться следующими симптомами: кожные реакции, характеризующиеся инфильтративными макулопапулезными высыпаниями, генерализованная или эксфолиативная сыпь, а также кожные поражения, отек лица, лихорадка, нарушения со стороны органов кроветворения, такие как тромбоцитопения и эозинофилия, а также вовлечение 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 подозреваемых 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь»

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

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

При передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

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 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 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 была 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, принимавших фебуксостат в дозе 240 мг один раз в сутки в сравнении с 9 % в группе пациентов, принимавших аллопуринол в дозах, составляющих 300 мг 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 % для 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 по 28 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 по 52 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 фазы по оценке безопасности у пациентов, которые завершили опорные исследования 3 фазы (APEx или FACT). В нем приняли участие в общей сложности 1086 пациентов: фебуксостат 80 мг 1 раз/сут (n=649), фебуксостат 120 мг 1 раз/сут (n=292) и аллопуринол 100 мг или 300 мг 1 раз/сут (n=145).

Концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл сохранялись с течением времени (т.е. у 91 % и 93 % пациентов, получавших начальное лечение фебуксостатом в дозе 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 мг 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 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 серьезного сердечно-сосудистого события (MACE – *major adverse cardiovascular event*), включавшего нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистого заболевания и нестабильную стенокардию 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; 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 – APTC), 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 мг до 600 мг в сутки (средняя суточная доза аллопуринола $[\pm \text{стандартное отклонение}]$: $349,7 \pm 112,90$ мг) по степени контроля концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Первичными конечными точками являлись: AUC мочевой кислоты в плазме крови и изменение концентрации креатинина в плазме крови на 8 день исследования по сравнению с исходным уровнем.

Среднее значение AUC мочевой кислоты (мг·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 часов 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

В популяционный анализ фармакокинетики и фармакодинамики были включены данные, полученные в исследовании с участием 211 пациентов с гиперурикемией и подагрой, и получавших фебуксостат в дозе 40–240 мг один раз в сутки. Полученные фармакокинетические параметры фебуксостата были сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев, что позволяет считать данные исследований фармакокинетики и фармакодинамики с участием здоровых добровольцев репрезентативными в отношении популяции пациентов с подагрой.

Абсорбция

После приема внутрь фебуксостат быстро и почти полностью (не менее 84 % от принятой дозы) всасывается из желудочно-кишечного тракта. При многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг или однократном в дозе 120 мг одновременно с приемом жирной пищи $C_{\max}$ фебуксостата в плазме крови снижалась соответственно на 49 % и 38 %, а AUC – на 18 % и 16 %. Однако это не оказало влияния на клиническую эффективность снижения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (при многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг), в связи с этим фебуксостат можно принимать независимо от приема пищи.

$C_{\max}$ достигается через 1,0–1,5 ч после однократного или многократного приема внутрь и составляет 2,8–3,2 мкг/мл при приеме дозы 80 мг и 5,0–5,3 мкг/мл при приеме дозы 120 мг. Абсолютная биодоступность фебуксостата в форме таблеток не изучалась.

При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозах 10–240 мг 1 раз в сутки кумуляции не отмечалось.

Распределение

Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии варьирует от 29 л до 75 л после приема внутрь 10–300 мг фебуксостата. Степень связывания с белками плазмы (главным образом с альбумином) достигает 99,2 %, и не изменяется при увеличении дозы с 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов степень связывания с белками плазмы варьирует от 82 % до 91 %.

Биотрансформация

Фебуксостат метаболизируется путем конъюгации с участием УДФГТ и окисления с участием ферментов системы CYP. Было выделено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита, из которых три обнаруживаются в плазме крови человека. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показано, что окисленные метаболиты образуются преимущественно под воздействием изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под воздействием изоферментов UGT 1A1, UGT 1A8 и UGT 1A9.

Элиминация

Фебуксостат и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почки. После приема внутрь фебуксостата, меченого радиоизотопом ^{14}C , в дозе 80 мг, приблизительно 49 % выделяется почками: в неизмененном виде – около 3 %, в виде ацилглюкуронида – 30 %, в виде окисленных метаболитов и их конъюгатов – 13 %, в виде других метаболитов – 3 %.

Приблизительно 45 % фебуксостата выводится через кишечник: в виде неизмененного фебуксостата – 12 %, ацилглюкуронида – 1 %, окисленных метаболитов и их конъюгатов – 25 %, других метаболитов – 7 %. Кажущийся $T_{1/2}$ фебуксостата составляет 5–8 часов.

Линейность (нелинейность)

У здоровых добровольцев при однократном или многократном приеме внутрь фебуксостата $C_{\max}$ и AUC возрастают линейно с увеличением дозы в диапазоне от 10 мг до 120 мг, а в диапазоне доз от 120 мг до 300 мг отмечается увеличение AUC в большей степени, чем пропорциональное дозе.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозе 80 мг у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести $C_{\max}$ по сравнению со здоровыми добровольцами не изменялась. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести средняя суммарная AUC фебуксостата увеличивалась примерно в 1,8 раза – (13,2 мкг·ч/мл) по сравнению со здоровыми добровольцами (7,5 мкг·ч/мл); $C_{\max}$ и AUC фармакологически активных метаболитов фебуксостата возрастали в 2 и 4 раза, соответственно. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

Печеночная недостаточность

При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозе 80 мг не отмечалось существенных изменений показателей $C_{\max}$ и AUC фебуксостата и его метаболитов у пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью [5–6 баллов]) и средней (класс В по

шкале Чайлд-Пью [7–9 баллов]) степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследований фармакокинетики фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью [10–15 баллов]) не проводилось.

Лица пожилого возраста

При многократном приеме фебуксостата внутрь не было отмечено значимых изменений AUC фебуксостата и его метаболитов у пожилых пациентов по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

Пол

При многократном приеме фебуксостата внутрь $C_{\max}$ и AUC фебуксостата у женщин были, соответственно, на 24 % и 12 % выше, чем у мужчин. Однако показатели $C_{\max}$ и AUC, скорректированные по массе тела пациента, были схожими для обеих групп. Таким образом, коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

Капсула твердая желатиновая

Корпус:

Титана диоксид

Железа оксид красный

Железа оксид желтый

Железа оксид черный

Желатин

Крышечка:

Титана диоксид

Железа оксид красный

Железа оксид желтый

Железа оксид черный

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 8 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки ПВХ.
4 контурные ячейковые упаковки по 8 капсул или 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь:

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон: +7 (495) 702-95-03 (Российская Федерация), +375 29 895 15 88 (Республика Беларусь)

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Подагрель доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).