

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аденурик, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Фебуксостат

2.2. Качественный и количественный состав

В одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержатся

Действующее вещество фебуксостат, 120 мг

Вспомогательное вещество с известным действием: в одной таблетке содержится 141,75 мг лактозы моногидрата.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до желтого цвета, с маркировкой «120» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Аденурик показан для лечения при хронической гиперурикемии при состояниях, когда отложение уратов/мочевой кислоты уже произошло (в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе).

Препарат Аденурик показан для профилактики гиперурикемии и лечения при гиперурикемии у взрослых пациентов с высоким и средним риском развития синдрома лизиса опухоли (СЛО), принимающих химиотерапевтические препараты для лечения при злокачественных гематологических заболеваниях.

Препарат Аденурик предназначен для применения у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Подагра: Рекомендованная доза составляет 80 мг 1 раз в сутки внутрь, независимо от приема пищи. Если концентрация мочевой кислоты в сыворотке превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) после 2-4 недель лечения, доза препарата Аденурик может быть повышена до 120 мг 1 раз в сутки.

Эффект препарата Аденурик наступает достаточно быстро, поэтому повторное определение концентрации мочевой кислоты в сыворотке должно проводиться через 2 недели. Цель лечения заключается в снижении концентрации мочевой кислоты в сыворотке и поддержании ее на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Для профилактики обострений подагры препарат рекомендуется применять на протяжении не менее 6 месяцев (см. раздел 4.4).

Синдром лизиса опухоли Рекомендованная доза препарата Аденирик составляет 120 мг 1 раз в сутки внутрь, независимо от приема пищи.

Прием препарата Аденирик следует начинать за двое суток до начала цитотоксической терапии и продолжать по меньшей мере в течение 7 суток; однако в зависимости от продолжительности химиотерапии, на основании клинической оценки, длительность лечения может быть увеличена до 9 суток.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) эффективность и безопасность полностью не исследованы (см. раздел 5.2).

Пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по Чайлд-Пью) эффективность и безопасность фебуксостата не изучали.

Подагра: Пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести рекомендована доза 80 мг. Опыт применения препарата при нарушении функции печени средней степени ограничен.

Синдром лизиса опухоли: В опорном исследовании фазы 3 (FLORENCE) из участия в испытании были исключены только пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени. Для включенных в исследование пациентов коррективировка дозы в зависимости от функции печени не требовалась.

Пациенты педиатрического профиля

Безопасность и эффективность препарата Аденирик у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Аденирик следует принимать внутрь до, во время или после еды.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 (см. также раздел 4.8).
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или малабсорбцией глюкозы-галактозы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Сердечно-сосудистые заболевания

Лечение при хронической гиперурикемии

У пациентов с уже существующими тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) во время разработки препарата и в одном пострегистрационном исследовании (CARES) наблюдалась более высокая летальность от сердечно-сосудистой патологии при применении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом.

Однако в последующем пострегистрационном исследовании (FAST) фебуксостат не отличался от аллопуринола в отношении частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы как без летального исхода, так и с таковым.

Лечение этой группы пациентов должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением.

Более подробная информация о безопасности фебуксостата в отношении сердечно-сосудистой системы приведена в разделе 4.8 и разделе 5.1.

Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском развития синдрома лизиса опухоли (СЛО)

Пациенты, проходящие химиотерапию в связи с гемобластозом и имеющие средний или высокий риск развития синдрома лизиса опухоли, во время приема препарата Аденоурик должны находиться под наблюдением кардиолога (при наличии клинических показаний).

Аллергия/гиперчувствительность к лекарственному препарату

В пострегистрационном периоде получены сообщения о редких серьезных аллергических реакциях/реакциях гиперчувствительности, включая представляющий угрозу для жизни синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острую анафилактическую реакцию/шок. В большинстве случаев эти реакции возникают в первый месяц терапии фебуксостатом. Некоторые, но не все из этих пациентов сообщали о наличии нарушения функции почек и/или предшествующей гиперчувствительности к аллопуринолу. Реакции гиперчувствительности тяжелой степени, включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), в некоторых случаях были связаны с повышением температуры тела, гематологическими изменениями, вовлечением почек или печени.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и должны находиться под тщательным наблюдением на предмет симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности (см. раздел 4.8). В случае возникновения серьезных аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, лечение фебуксостатом необходимо немедленно прекратить, поскольку ранняя отмена препарата улучшает прогноз. В случае возникновения у пациента аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса — Джонсона и острую анафилактическую реакцию/шок, он больше никогда не должен возобновлять прием фебуксостата.

Острые приступы подагры (обострение подагры)

Лечение фебуксостатом следует начинать только после купирования острого приступа подагры. После начала лечения возможны обострения подагры, поскольку изменение уровня мочевой кислоты сыворотки ведет к мобилизации уратов из тканевых депо (см. разделы 4.8 и 5.1). После начала лечения фебуксостатом рекомендуется проводить профилактику обострений НПВС или колхицином в течение по меньшей мере 6 месяцев (см. раздел 4.2).

Если обострение подагры возникло во время лечения фебуксостатом, его прием не следует прекращать. Следует одновременно лечить обострение подагры в соответствии с индивидуальным планом лечения пациента. Непрерывное лечение фебуксостатом уменьшает частоту возникновения и степень тяжести обострений подагры.

Отложение ксантинов

У пациентов с выраженным увеличением скорости образования уратов (например, злокачественное заболевание и его лечение, синдром Лёша — Нихена) абсолютная концентрация ксантина в моче может в редких случаях возрасти до уровня, достаточного для образования отложений в мочевых путях. Этого не наблюдалось в ходе опорного клинического исследования с использованием препарата Аденоурик при

синдроме лизиса опухоли. Поскольку опыт такого применения фебуксостата отсутствует, его применение у пациентов с синдромом Лёша — Нихена не рекомендуется.

Меркаптопурин/азатиоприн

Фебуксостат не рекомендуется назначать пациентам, одновременно получающим меркаптопурин/азатиоприн, так как ингибирование фебуксостатом ксантиноксидазы может вызывать повышение концентрации меркаптопурина/ азатиоприна в плазме крови, приводящее к тяжелому токсическому воздействию.

Если избежать комбинации невозможно, рекомендуется снизить дозу меркаптопурина/ азатиоприна до 20% или ниже от ранее назначенной дозы, чтобы избежать возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.5 и 5.3).

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, и доза меркаптопурина/ азатиоприна должна быть впоследствии скорректирована на основании оценки ответа на лечение и развития возможных токсических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

Поскольку опыт применения фебуксостата у пациентов, перенесших трансплантацию органов, отсутствует, его применение в этой группе не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Теофиллин

При совместном применении фебуксостата однократно в дозе 80 мг и теофиллина однократно в дозе 400 мг у здоровых добровольцев какого-либо фармакокинетического взаимодействия не выявили (см. раздел 4.5). Фебуксостат в дозе 80 мг можно применять у пациентов, одновременно получающих теофиллин, без риска повышения уровня теофиллина в плазме. Для фебуксостата в дозе 120 мг данные отсутствуют.

Нарушения со стороны печени

В объединенной выборке клинических исследований фазы 3 у пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались отклонения в биохимических показателях функции печени легкой степени (5,0%). Рекомендуется проверять биохимические показатели функции печени до начала лечения фебуксостатом, а затем периодически во время лечения, основываясь на клинической оценке (см. раздел 5.1).

Нарушения со стороны щитовидной железы

В долгосрочных расширенных открытых исследованиях отмечалось повышение уровня ТТГ ($> 5,5$ мкМЕ/мл) у пациентов, получавших фебуксостат в течение длительного времени (5,5%). Поэтому назначать фебуксостат пациентам с нарушением функции щитовидной железы следует с осторожностью (см. раздел 5.1).

Лактоза

В таблетках фебуксостата содержится лактоза. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или малабсорбцией глюкозы-галактозы данный препарат принимать не следует.

Натрий

В данном лекарственном препарате содержится менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть можно считать, что в нем практически «натрий не содержится».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Меркаптопурин/азатиоприн

Учитывая механизм действия фебуксостата (ингибирование ксантиноксидазы), совместное назначение не рекомендуется. Ингибирование КО фебуксостатом может

вызывать повышение концентрации данных препаратов в плазме, что приводит к их миелотоксичному действию.

При совместном применении с фебуксостатом доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть снижена до 20% ранее назначенной дозы или ниже (см. разделы 4.4 и 5.3). Целесообразность 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 сниженную дозу азатиоприна (25 мг) в комбинации с фебуксостатом (40 или 120 мг).

Исследований взаимодействия фебуксостата с другими препаратами для цитотоксической химиотерапии не проводилось. В опорном исследовании синдрома лизиса опухоли фебуксостат назначали в дозе 120 мг в сутки пациентам, получающим различные схемы химиотерапии, в том числе включающие прием моноклональных антител. Тем не менее, взаимодействия с другими лекарственными препаратами и влияние лекарственного препарата на заболевания в этом исследовании не изучали. Поэтому возможные взаимодействия с одновременно назначаемыми цитотоксическими препаратами исключить невозможно.

Росиглитазон/субстраты CYP2C8

Показано, что в условиях *in vitro* фебуксостат является слабым ингибитором CYP2C8. В исследовании с участием здоровых добровольцев совместное введение фебуксостата в дозе 120 мг один раз в сутки и росиглитазона в однократной пероральной дозе 4 мг не оказало влияния на фармакокинетику росиглитазона и его метаболита N-десметилросиглитазона, что свидетельствует о том, что в условиях *in vivo* фебуксостат не является ингибитором фермента CYP2C8. Таким образом, при совместном применении фебуксостата и росиглитазона или других субстратов CYP2C8 необходимость в изменении дозы препаратов отсутствует.

Теofilлин

Проведено исследование взаимодействия с фебуксостатом с участием здоровых добровольцев для оценки того, может ли ингибирование ксантиноксидазы повышать уровни теофиллина в крови, как было описано для других ингибиторов ксантиноксидазы. Результаты исследования показали, что совместное введение фебуксостата в дозе 80 мг один раз в сутки с однократной дозой теофиллина 400 мг не оказало влияния на фармакокинетику и безопасность теофиллина. Поэтому применение фебуксостата в дозе 80 мг совместно с теофиллином не требует особой осторожности. Для фебуксостата в дозе 120 мг данные отсутствуют.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридинглюкуронозилтрансферазы (УГТ). Лекарственные препараты, угнетающие процесс глюкуронизации, например, НПВС и пробенецид, теоретически могут изменять скорость выведения фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном приеме фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось усиление воздействия фебуксостата (C_{max} на 28%, AUC на 41% и $t_{1/2}$ на 26%). В клинических исследованиях применение напроксена или других НПВС/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым повышением частоты побочных явлений. Таким образом, фебуксостат можно назначать совместно с напроксеном, при этом коррекция дозы этих препаратов не требуется.

Индукторы глюкуронизации

Мощные индукторы УГТ могут усиливать метаболизм и уменьшать эффективность фебуксостата. У пациентов, получающих сильные индукторы глюкуронизации,

рекомендуется контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке через 1-2 недели такой совместной терапии. В свою очередь, при отмене индуктора глюкуронидации возможно повышение концентрации фебуксостата в плазме.

Колхицин/индометацин/гидрохлортиазид/варфарин

Фебуксостат можно принимать совместно с колхицином или индометацином, при этом коррекция дозы фебуксостата или принимаемых совместно с ним препаратов не требуется.

При совместном назначении фебуксостата с гидрохлортиазидом коррекция дозы фебуксостата не требуется.

При совместном назначении фебуксостата с варфарином коррекция дозы варфарина не требуется. У здоровых добровольцев введение фебуксостата (80 мг или 120 мг один раз в сутки) с варфарином не оказывало воздействие на фармакокинетику варфарина. МНО и активность фактора VII также не зависели от совместного введения с фебуксостатом.

Дезипрамин/субстраты CYP2D6

Показано, что в условиях *in vitro* фебуксостат является слабым ингибитором CYP2D6. В исследовании на здоровых добровольцах на фоне приема препарата Аденоурик в дозе 120 мг 1 раз в сутки отмечалось повышение AUC дезипрамина (субстрат CYP2D6) на 22%, что свидетельствует о слабом ингибирующем эффекте фебуксостата *in vivo*. Таким образом, при совместном применении фебуксостата и других субстратов CYP2D6 необходимость в изменении дозы препаратов отсутствует.

Антацидные средства

При совместном приеме с антацидами, содержащими магния гидроксид или алюминия гидроксид, отмечается замедление всасывания фебуксостата (приблизительно на 1 час) и уменьшение C_{max} на 32%, однако AUC препарата существенно не изменяется. Таким образом, фебуксостат можно сочетать с приемом антацидов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исходя из очень небольшого количества случаев воздействия во время беременности, фебуксостат не оказывает нежелательного воздействия на беременность или здоровье плода/новорожденного ребенка. В исследованиях на животных прямого или косвенного вредного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода или процесс родов не отмечено (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека не установлен. Применение фебуксостата во время беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли фебуксостат в женское грудное молоко. В исследованиях на животных отмечено, что это действующее вещество выделяется в грудное молоко и оказывает отрицательное влияние на развитие вскармливаемых детенышей. Риск для грудных детей исключить невозможно. Применение фебуксостата при грудном вскармливании противопоказано.

Репродуктивная функция

В исследованиях репродуктивной функции на животных с применением препарата в дозе до 48 мг/кг/сутки не выявили зависимость от дозы нежелательного воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). О действии препарата Аденоурик на репродуктивную функцию человека неизвестно.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Имеются сообщения о появлении сонливости, головокружения, парестезий и помутнения поля зрения на фоне лечения фебуксостатом.

Пациенту следует проявлять осторожность и не приступать к вождению автотранспорта, управлению механизмами и участию в опасных видах деятельности, пока он обоснованно не убедится, что препарат Адениурик не оказывает отрицательного влияния на его функциональные возможности.

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности препарата

Наиболее частыми нежелательными реакциями при проведении клинических испытаний (4 072 испытуемых, которые получали дозу от 10 мг до 300 мг), пострегистрационных исследований безопасности (исследование FAST: 3001 участник исследования получал дозу от 80 мг до 120 мг) и по данным пострегистрационного наблюдения у пациентов, страдающих подагрой, наблюдались обострения подагры, нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, диспноэ, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боль в конечности, отек и усталость. Данные нежелательные реакции были, в основном, легкой или средней степени тяжести. В пострегистрационном периоде описаны редкие серьезные реакции гиперчувствительности на фебуксостат, некоторые из которых сопровождались системными симптомами, а также редкие случаи внезапной сердечной смерти.

Перечень нежелательных реакций в табличной форме

Ниже перечислены побочные действия, имевшие место часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$) и редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$) у пациентов, принимавших фебуксостат.

Частоты рассчитаны на основании исследований и пострегистрационного применения у пациентов с подагрой.

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

Таблица 1: Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в комбинированных расширенных долгосрочных исследованиях фазы 3, пострегистрационных исследованиях безопасности и в период пострегистрационного применения у пациентов, страдающих подагрой.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Редко</i> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз*, анемия [#]
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Редко</i> Анафилактическая реакция*, гиперчувствительность к лекарственному препарату*
Нарушения со стороны эндокринной системы	<i>Нечасто</i> Повышение уровня тиреотропного гормона в крови, гипотиреоз [#]
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Нечасто</i> Помутнение поля зрения <i>Редко</i> Окклюзия артерии сетчатки [#]
Нарушения метаболизма и питания	<i>Часто***</i> Обострения подагры <i>Нечасто</i> Сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, повышение массы тела <i>Редко</i> Снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия
Нарушения психики	<i>Нечасто</i> Снижение либидо, бессонница

	<i>Редко</i> Нервозность, подавленное настроение [#] , расстройство сна [#]
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто</i> Головная боль, головокружение <i>Нечасто</i> Парестезия, гемипарез, сонливость, летаргия [#] , изменение вкусового восприятия, гипестезия, гипосмия <i>Редко</i> Агевзия [#] , чувство жжения [#]
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<i>Нечасто</i> Тиннитус <i>Редко</i> Вертиго [#]
Нарушения со стороны сердца	<i>Нечасто</i> Фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, отклонения от нормы на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»), синусовая тахикардия (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»), аритмия [#] <i>Редко</i> Внезапная сердечная смерть*
Нарушения со стороны сосудов	<i>Нечасто</i> Артериальная гипертензия, приливы, гиперемия лица, кровотечение (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Часто</i> Диспноэ <i>Нечасто</i> Бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей [#] , кашель, ринорея [#] <i>Редко</i> Пневмония [#]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Часто</i> Диарея**, тошнота <i>Нечасто</i> Боль в животе, боль в верхних отделах живота [#] , вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, флатуленция, желудочно-кишечный дискомфорт, образование язв во рту, отек губ [#] , панкреатит <i>Редко</i> Перфорация желудочно-кишечного тракта [#] , стоматит [#]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Часто</i> Нарушения функции печени** <i>Нечасто</i> Холелитиаз <i>Редко</i> Гепатит, желтуха*, поражение печени*, холецистит ^{т#}

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто</i> Сыпь (включая различные виды сыпи, отмечаемые с низкой частотой, см. ниже), зуд <i>Нечасто</i> Дерматит, крапивница, изменение цвета кожи, поражения кожи, петехии, макулезная сыпь, макулопапулёзная сыпь, папулезная сыпь, гипергидроз, алоpecia, экзема[#], эритема, ночная потливость[#], псориаз[#], зудящая сыпь[#] <i>Редко</i> Токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса–Джонсона*, ангионевротический отек*, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами*, генерализованная сыпь (серьезная реакция)*, эксфолиативная сыпь, фолликулярная сыпь, везикулярная сыпь, пустулёзная сыпь, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры, костей и соединительной ткани	<i>Часто</i> Артралгия, миалгия, боль в конечности[#] <i>Нечасто</i> Артрит, боль в мышцах и костях, мышечная слабость, мышечные судороги, напряженность мышц, бурсит, отек суставов[#], боли в спине[#], скованность мышц, скованность суставов <i>Редко</i> Рабдомиолиз*, синдром сдавления ротатора плеча[#], ревматическая полимиалгия[#]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Нечасто</i> Почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей[#] <i>Редко</i> Тубулоинтерстициальный нефрит*
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	<i>Нечасто</i> Эректильная дисфункция
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>Часто</i> Отеки, усталость <i>Нечасто</i> Боль в грудной клетке, чувство дискомфорта в груди, боль[#], недомогание[#] <i>Редко</i> Жажда, чувство жара[#]
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	<i>Нечасто</i> Повышение уровня амилазы в крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение уровня креатина в крови, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение уровня холестерина в крови, снижение показателя гематокрита,

	повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение уровня калия в крови, повышение МНО [#] <i>Редко</i> Повышение уровня глюкозы в крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови*
Травмы, отравления и осложнения при проведении процедур	<i>Нечасто</i> Ушиб [#]

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного применения.

** Возникающие во время лечения неинфекционная диарея и нарушения со стороны печени, наблюдавшиеся в 3 фазе комбинированных исследований, чаще наблюдались при сопутствующей терапии колхицином.

*** См. раздел 5.1 относительно частоты обострений подагры, наблюдавшихся в 3 фазе отдельных рандомизированных контролируемых исследований.

Нежелательные лекарственные реакции, о которых сообщалось в ходе пострегистрационных исследований безопасности

Описание отдельных нежелательных реакций

В период пострегистрационного наблюдения имели место редкие серьезные реакции гиперчувствительности на фебуксостат, включая синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и анафилактические реакции/шок. Синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз характеризуются возникновением прогрессирующей кожной сыпи в сочетании с образованием пузырей или поражением слизистых оболочек, а также с раздражением глаз. Реакции гиперчувствительности при приеме фебуксостата могут быть связаны со следующими симптомами: кожные реакции, характеризующиеся инфильтративными макулопапулезными высыпаниями, генерализованная или эксфолиативная сыпь, а также поражения кожи, отек лица, повышение температуры тела, нарушения со стороны системы крови, например, тромбоцитопения и эозинофилия, а также вовлечение одного или нескольких органов (печени и почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит) (см. раздел 4.4).

Обострения подагры часто наблюдались вскоре после начала лечения и в течение первых месяцев. Затем, с течением времени частота обострений подагры снижается. Рекомендуются проводить профилактику обострений подагры (см. разделы 4.2 и 4.4).

Синдром лизиса опухоли

Обзор профиля безопасности препарата

В рандомизированном, двойном слепом исследовании фазы 3 (FLORENCE (FLO-01)), в котором сравнивались фебуксостат и аллопуринол (346 пациентов, принимающих химиотерапевтические препараты по поводу злокачественных гематологических заболеваний, с высоким и средним риском развития синдрома лизиса опухоли), только у 22 (6,4%) пациентов в целом имели место нежелательные реакции, а именно у 11 (6,4%) в каждой группе. Большинство нежелательных реакций имели легкую или среднюю степень тяжести.

В целом, в исследовании FLORENCE не было выявлено каких-либо особенностей в отношении безопасности в дополнение к предыдущему опыту применения препарата Аденирик при подагре, за исключением следующих трех нежелательных реакций (приведенных выше в таблице 1).

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия

*Нарушения со стороны сосудов:
Нечасто: геморрагия*

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата играет важную роль. Оно позволяет продолжать наблюдение за соотношением «польза/риск» в отношении данного лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых возможных нежелательных реакциях через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий», Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности

Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, Астана, ул. Амангельды Иманова, 13

Телефон: + 7 (7172) 235-135

Эл. почта: farm@dari.kz

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

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г.Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +(374 10) 20-05-05, +(374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037 Минск, пер. Товарищеский 2а

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

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул.3-я линия, 25

Телефон: +(996 312) 21-92-78

Телефон/факс общего отдела: +(996 312) 21-05-08

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Тел: (495) 698-45-38, (499) 578-02-30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9 Передозировка

При передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Костно-мышечная система. Противоподагрические препараты. Мочевой кислоты образования ингибиторы. Фебуксостат.

Код АТХ M04AA03

Механизм действия

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у человека и образуется в ходе следующей реакции: гипоксантин → ксантин → мочевая кислота. На обоих этапах данной реакции в качестве катализатора выступает ксантиноксидаза. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола. Его терапевтическое действие основано на уменьшении сывороточной концентрации мочевой кислоты путем селективного ингибирования ксантиноксидазы. Фебуксостат представляет собой мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (NP-SIXO), его K_i (константа ингибирования) *in vitro* составляет менее 1 нМ. Показано, что фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. В терапевтических концентрациях фебуксостат не влияет на другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пуриннуклеозидфосфорилаза.

Клиническая эффективность и безопасность

Подагра

Эффективность препарата Аденоурик была подтверждена в фазе 3 трех основных исследований (два основных исследования APEX и FACT и дополнительное исследование CONFIRMS, описанные ниже), которые включали 4 101 пациентов с гиперурикемией и подагрой. В каждом из этих основных исследований 3 фазы препарат Аденоурик более эффективно понижал концентрацию мочевой кислоты в сыворотке и поддерживал ее на должном уровне чем аллопуринол. Первичной конечной точкой эффективности в исследованиях APEX и FACT была доля пациентов, у которых в течение последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании фазы 3 CONFIRMS, результаты которого стали доступны после первой выдачи регистрационного удостоверения на препарат Аденоурик, первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл на момент последнего визита. В эти исследования не включали пациентов, перенесших трансплантацию органов (см. раздел 4.2).

Исследование APEX: Исследование эффективности фебуксостата с контролем плацебо и аллопуринола фазы 3 (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым с продолжительностью 28 недель. Всего было рандомизировано 1072 пациента: плацебо (n=134), Аденоурик в дозировке 80 мг 1 р./сут. (n=267), Аденоурик в дозировке 120 мг 1 р./сут. (n=269), Аденоурик в дозировке 240 мг 1 р./сут. (n=134) или аллопуринол (300 мг 1 р./сут. [n=258] для пациентов с исходной концентрацией креатинина в сыворотке $\leq 1,5$ мг/дл или 100 мг 1 р./сут. [n=10] для пациентов с исходной концентрацией

креатинина в сыворотке $> 1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл). Для оценки безопасности фебуксостат применяли в дозе 240 мг (в 2 раза превышающей рекомендуемую максимальную дозу). Исследование АРЕХ показало статистически достоверное преимущество обоих режимов лечения препаратами Аденирик в дозировке 80 мг 1 р./сут. и Аденирик в дозировке 120 мг 1 р./сут. по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг (n = 258) /100 мг (n = 10) в снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л) (см. табл.2 и рис. 1).

Исследование FACT: Контролируемое исследование фебуксостата в сравнении с аллопуринолом (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фазы 3 являлось рандомизированным двойным слепым многоцентровым исследованием продолжительностью 52 недели. Всего было рандомизировано 760 пациентов: Аденирик в дозировке 80 мг 1 р./сут. (n=256), Аденирик в дозировке 120 мг 1 р./сут. (n=251) или аллопуринол 300 мг 1 р./сут. (n=253).

Исследование FACT показало статистически достоверное преимущество обоих режимов лечения препаратами Аденирик в дозировке 80 мг 1 р./сут. и Аденирик в дозировке 120 мг 1 р./сут. по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг, в уменьшении и поддержании концентрации мочевой кислоты в сыворотке ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л). В табл. 2 представлены результаты оценки первичной конечной точки эффективности.

Таблица 2.

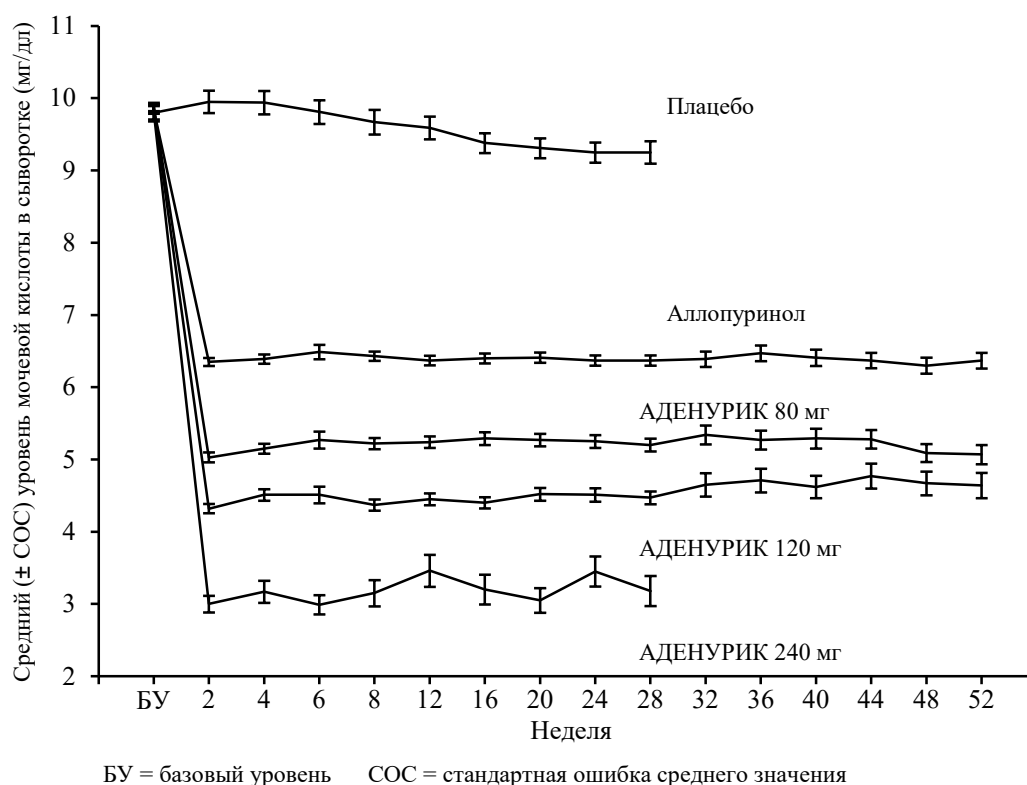
Доля пациентов с уровнем мочевой кислоты в сыворотке $< 6,0$ мг/дл (357 мкмоль/л)

Последние три ежемесячных визита

Исследование	Аденирик, 80 мг 1 р/сут	Аденирик, 120 мг 1 р/сут	Аллопуринол 300 / 100 мг 1 р/сут ¹
АРЕХ (28 недель)	48%* (n = 262)	65%*,# (n = 269)	22% (n = 268)
ФАКТ (52 недели)	53%* (n = 255)	62%* (n = 250)	21% (n = 251)
Объединенные результаты	51%* (n = 517)	63%*,# (n = 519)	22% (n = 519)
¹ результаты, полученные у пациентов, принимавших 100 мг 1 р./сут. (n=10: пациенты с исходной концентрацией креатинина в сыворотке $>1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл) или 300 мг 1 р./сут. (n=509), в ходе анализа были объединены. * p < 0,001 по сравнению с аллопуринолом, # p < 0,001 по сравнению с дозой 80 мг			

Прием препарата Аденирик приводил к быстрому снижению концентрации мочевой кислоты в сыворотке, причем данный эффект сохранялся на протяжении длительного времени. Снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке до $<6,0$ мг/дл (357 мкмоль/л) отмечалось уже на второй неделе исследования и сохранялось на протяжении всего периода лечения. На рисунке 1 показано изменение во времени средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке для каждой группы лечения двух опорных исследований фазы 3.

Рисунок 1. Средние концентрации мочевой кислоты в сыворотке – объединенные данные опорных исследований фазы 3



Примечания: 509 пациентов получали аллопуринол в дозе 300 мг 1 р./сут.; 10 пациентов с исходной концентрацией креатинина в сыворотке $>1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл получали аллопуринол в дозе 100 мг 1 р./сут. (10 из 268 пациентов в исследовании APEx).

Для оценки безопасности фебуксостата применяли дозу 240 мг, которая в два раза превышает рекомендуемую максимальную дозу.

Исследование CONFIRMS: Исследование CONFIRMS было рандомизированным, контролируемым исследованием фазы 3, продолжительностью 26 недель, которое проводили для оценки безопасности и эффективности фебуксостата в дозах 40 мг и 80 мг по сравнению с аллопуринолом в дозах 300 мг или 200 мг у пациентов с подагрой и гиперурикемией. Всего было рандомизировано 2269 пациентов: Аденурик в дозировке 40 мг 1 р./сут. ($n=757$), Аденурик в дозировке 80 мг 1 р./сут. ($n=756$) или аллопуринол 300/200 мг 1 р./сут. ($n=756$). По меньшей мере у 65% пациентов имелись нарушения функции почек от легкой до средней степени тяжести (с клиренсом креатинина 30-89 мл/мин). Проведение профилактики обострений подагры было обязательным на срок более 26 недель.

Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке $<6,0$ мг/дл (357 мкмоль/л) в заключительный визит составила 45% для фебуксостата 40 мг, 67% для фебуксостата 80 мг и 42% для аллопуринола 300/200 мг соответственно.

Основной конечный показатель в подгруппе пациентов с нарушением функции почек

В исследовании APEx оценивали эффективность препарата у 40 пациентов с нарушением функции почек (т.е. с исходной концентрацией креатинина в сыворотке $>1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл). Субъектам с нарушением функции почек, рандомизированным в группу аллопуринола, дозу препарата уменьшали до 100 мг 1 р./сутки. Первичная

конечная точка эффективности была достигнута в группах пациентов, получавших Аденурик у 44% пациентов (80 мг 1 р./сут.), 45% (120 мг 1 р./сут.) и 60% (240 мг 1 р./сут.) по сравнению с 0% в группах пациентов, получавших аллопуринол 100 мг 1 р./сут. и плацебо.

При этом клинически значимых различий в снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты в процентах у здоровых участников 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).

В рамках исследования CONFIRMS провели проспективный анализ данных, полученных у пациентов с подагрой и нарушением функции почек, в котором установили, что фебуксостат был значительно более эффективен при снижении уровня мочевой кислоты сыворотки до <6 мг/дл по сравнению с аллопуринолом 300 мг/200 мг у пациентов с подагрой и нарушением функции почек легкой и средней степени (65% исследованных пациентов).

Первичная конечная точка в подгруппе пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке ≥ 10 мг/дл

Исходная концентрация мочевой кислоты в сыворотке ≥ 10 мг/дл отмечалась приблизительно у 40% пациентов (комбинированные исследования APEx и FACT). Среди этих пациентов первичная конечная точка эффективности (концентрация мочевой кислоты в сыворотке менее 6 мг/дл в последние 3 визита) была достигнута в группах пациентов, получавших Аденурик у 41% пациентов (80 мг 1 р./сут.), у 48% пациентов (120 мг 1 р./сут.) и у 66% пациентов (240 мг 1 р./сут.) по сравнению с 9% в группе пациентов, получавших аллопуринол 300/100 мг 1 р./сут. и 0% в группе пациентов, получавших плацебо.

По данным исследования CONFIRMS, доля пациентов, достигших первичной конечной точки эффективности (с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке $<6,0$ мг/дл в последний визит) в группе пациентов с исходной концентрацией мочевой кислоты в сыворотке ≥ 10 мг/дл, получавших фебуксостат 40 мг 1 р./сут., составила соответственно 27% (66/249), фебуксостат 80 мг 1 р./сут., - 49 % (125/254), и аллопуринол 300 мг/200 мг 1 р./сут. - 31 % (72/230).

Клинические исходы: процентная доля пациентов, нуждающихся в терапии обострений подагры

Исследование APEx: В 8-недельный период профилактики в группе фебуксостата 120 мг лечение при обострении подагры потребовалось большей доле пациентов (36%), чем в группах фебуксостата 80 мг (28%), аллопуринола 300 (23%) и плацебо (20%). Частота приступов повысилась после профилактического периода и в дальнейшем с течением времени постепенно снижалась. От 46% до 55% испытуемых получали лечение приступов подагры с 8 по 28 неделю. Обострения подагры, возникшие в течение последних 4-х недель испытаний (24-28 недели) наблюдались, соответственно, у 15% пациентов (фебуксостат 80, 120 мг), 14% пациентов (аллопуринол 300 мг) и 20% пациентов (плацебо).

Исследование FACT: В 8-недельный период профилактики в группе фебуксостата 120 мг (36%) лечение при обострении подагры потребовалось большей доле пациентов, чем в группах фебуксостата 80 мг (22%) или аллопуринола 300 (21%). После 8-недельного периода профилактики частота обострений увеличилась и со временем постепенно снизилась (64% и 70% пациентов, получавших лечение по поводу обострений подагры в период с 8-й по 52-ю неделю). Обострения подагры, возникшие в течение последних 4-х недель испытаний (49-52 недели) наблюдались, соответственно, у 8% пациентов (фебуксостат 80, 120 мг) и 11% пациентов (аллопуринол 300 мг).

Доля пациентов, нуждавшихся в купировании обострения подагры (исследования APEx и FACT), была ниже в группах, где средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке после лечения уменьшалась до $<6,0$ мг/дл, $<5,0$ мг/дл или $<4,0$ мг/дл по сравнению с группами, в которых средний уровень мочевой кислоты составлял $\geq 6,0$ мг/дл в последние 32 недели лечения (с 20 - 24 недели по 49 - 52 неделю).

Во время исследования CONFIRMS, процентная доля пациентов, которые нуждались в лечении обострений подагры (с дня 1 по месяц 6), составляла 31% и 25% в группах, принимавших соответственно фебуксостат 80 мг и аллопуринол. Различий в соотношении пациентов, которые нуждались в лечении при обострении подагры, между группами, принимавшими фебуксостат 80 мг и 40 мг, не отмечалось.

Долгосрочные расширенные открытые исследования

Исследование EXCEL (C02-021): Исследование Excel является трехлетним, открытым, мультицентровым, рандомизированным, расширенным, аллопуринол-контролируемым исследованием безопасности фазы 3, которое проводилось для оценки безопасности у пациентов, прошедших основные исследования фазы 3 (APEx или FACT). Всего в исследование было включено 1086 пациентов: Аденурик в дозировке 80 мг 1 р./сут. ($n=649$), Аденурик в дозировке 120 мг 1 р./сут. ($n=292$) или аллопуринол 300/100 мг 1 р./сут. ($n=145$). Приблизительно 69% пациентов не нуждались в коррекции терапии для достижения окончательного стабильного лечения. Пациенты, у которых значения концентрации мочевой кислоты в сыворотке (сМК) при трехкратном последовательном измерении составляли $>6,0$ мг/дл, были исключены из исследования.

Уровни сМК сохранялись с течением времени (например, у 91% и 93% пациентов, изначально принимавших фебуксостат в дозах 80 мг и 120 мг соответственно, через 36 месяцев уровни сМК составляли <6 мг/дл). По данным трехлетнего наблюдения у менее чем 4% пациентов, которые нуждались в лечении обострений, имело место уменьшение частоты обострений подагры через 16 - 24 месяца и 30 - 36 месяцев (т. е. более чем у 96% пациентов необходимость в лечении обострений отсутствовала).

У 46% и 38% пациентов, получавших окончательное постоянное лечение фебуксостатом соответственно в дозе 80 мг или 120 мг 1 р/сут, имело место полное рассасывание первичного пальпируемого подагрического узелка от начального уровня до заключительного визита.

Исследование FOCUS (TMX-01-005) являлось пятилетним, открытым, мультицентровым, расширенным исследованием безопасности фазы 2, проводившемся у пациентов, закончивших 4-х недельный прием фебуксостата с двойным слепым дозированием в испытании TMX-01-004. В исследование включили 116 пациентов, которые первоначально получали фебуксостат в дозе 80 мг. У 62% пациентов для поддержания уровня сМК <6 мг/дл коррекция дозы не требовалась, а у 38% пациентов потребовалась коррекция дозы с достижением окончательной стабильной дозы.

Доля пациентов с уровнем уратов в сыворотке $<6,0$ мг/дл (357 мкмоль/л) на момент заключительного визита составила более 80% (81 - 100%) для каждой дозы фебуксостата.

В клинических исследованиях фазы 3 у пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались отклонения в биохимических показателях функции печени легкой степени (5,0%). Частоты возникновения данных отклонений были сходны с таковыми для аллопуринола (4,2%) (см. раздел 4.4). В долгосрочных расширенных фазах открытых исследований отмечалось повышение ТТГ ($>5,5$ мкМЕ/мл) у пациентов, получавших фебуксостат (5,5%) или аллопуринол (5,8%) в течение длительного времени (см. раздел 4.4).

Пострегистрационные долгосрочные исследования

Исследование CARES представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование отсутствия меньшей эффективности, в котором сравнивали исходы сердечно-сосудистых заболеваний при применении фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой и основными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, процедуру коронарной или церебральной реваскуляризации, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с госпитализацией, заболевание периферических сосудов или сахарный диабет с признаками микроангиопатии или макроангиопатии. Для достижения уровня МК в сыворотке ниже 6 мг/дл дозу фебуксостата титровали от 40 до 80 мг (независимо от функции почек), а дозу аллопуринола титровали с шагом 100 мг от 300 до 600 мг у пациентов с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью легкой степени тяжести и от 200 до 400 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести.

Первичной конечной точкой в CARES было время первого появления MACE, включая инфаркт миокарда без летального исхода, инсульт без летального исхода, смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми патологиями и нестабильную стенокардию с неотложной коронарной реваскуляризацией.

Конечные точки (первичные и вторичные) анализировали для группы пациентов, которым назначено лечение (ИТТ), включая всех участников, которые были рандомизированы и получали исследуемый препарат в режиме двойного слепого приема по меньшей мере один раз.

В общей сложности 56,6% пациентов преждевременно завершили исследование, а 45% пациентов не выполнили все визиты исследования.

В общей сложности было проведено наблюдение 6 190 пациентов в среднем в течение 32 месяцев, а средняя продолжительность воздействия составила 728 дней для пациентов, получавших фебуксостат (n=3098) и 719 дней для пациентов, получавших аллопуринол (n=3092).

В качестве первичной конечной точки явления MACE наблюдались с одинаковой частотой в группах лечения фебуксостатом и аллопуринолом (10,8% по сравнению с 10,4% пациентов соответственно; отношение рисков [ОР] 1,03; двусторонний повторный 95%-ый доверительный интервал [ДИ] 0,89-1,21).

При анализе отдельных событий, относящихся к MACE, частота смертности по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями была выше при применении фебуксостата, чем при применении аллопуринола (4,3% по сравнению с 3,2% пациентов; ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73). Частота других событий, относящихся к MACE, была сходной в группах пациентов, получавших фебуксостат и аллопуринол, т.е. инфаркт миокарда без летального исхода (3,6% по сравнению с 3,8% пациентов; ОР 0,93; 95% ДИ 0,72-1,21), инсульт без летального исхода (2,3% против 2,3% пациентов; ОР 1,01; 95% ДИ 0,73-1,41) и срочная реваскуляризация вследствие нестабильной стенокардии (1,6% против 1,8% пациентов; ОР 0,86; 95% ДИ 0,59-1,26). Уровень смертности от всех причин также был выше при применении фебуксостата, чем при применении аллопуринола (7,8% по сравнению с 6,4% пациентов; ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47), что в основном было обусловлено более высоким уровнем смертности по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этой группе (см. раздел 4.4).

Частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности, госпитализации по поводу аритмий, не связанных с ишемией, венозных тромбозмболических осложнений и госпитализации по поводу преходящих нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, были сопоставимы для фебуксостата и аллопуринола.

Исследование FAST представляет собой проспективное, рандомизированное, открытое исследование со слепыми конечными точками, в котором сравнивался профиль безопасности СС фебуксостата и аллопуринола у пациентов с хронической гиперурикемией (в условиях, когда отложение уратов уже произошло) и факторами риска СС (т.е. у пациентов 60 лет и старше и с как минимум одним другим фактором риска СС). Подходящие пациенты получали лечение аллопуринолом до рандомизации, и при необходимости проводилась корректировка дозы в соответствии с клиническим заключением, рекомендациями EULAR и утвержденной дозировкой. В конце вводной фазы аллопуринола пациенты со значением сМК $<0,36$ ммоль/л (<6 мг/дл) или получавшие максимально переносимую дозу или максимальную лицензированную дозу аллопуринола были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения лечения фебуксостатом или аллопуринолом. Первичной конечной точкой исследования FAST было время до первого наступления любого события, входящего в комбинированную конечную точку Рабочей группы исследователей антитромбоцитарных препаратов (АРТС), которая включала в себя: i) госпитализацию по поводу МИ/биомаркер-позитивного острого коронарного синдрома (ОКС) без летального исхода; ii) инсульт без летального исхода; iii) смерть в результате заболевания СС. Первичный анализ был основан на подходе, основанном на лечении (ОТ).

Всего было рандомизировано 6128 пациентов, 3063 - на прием фебуксостата и 3065 - на прием аллопуринола.

В первичном анализе ОТ фебуксостат не уступал аллопуринолу по частоте достижения первичной конечной точки, которое было отмечено у 172 пациентов (1,72/100 пациенто-лет), принимавших фебуксостат, по сравнению с 241 пациентом (2,05/100 пациенто-лет), принимавшим аллопуринол, со скорректированным ОШ 0,85 (95% ДИ: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Анализ ОТ для первичной конечной точки в подгруппе пациентов с ИМ в анамнезе, инсультом или ОКС не показал существенной разницы между группами лечения: 65 (9,5%) пациентов с явлениями в группе фебуксостата и 83 (11,8%) пациента с явлениями в группе аллопуринола; со скорректированным ОШ 1,02 (95% ДИ: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Лечение фебуксостатом не было связано с увеличением смертности от СС причин или смертности от всех причин, в целом или в подгруппе пациентов с ИМ на исходном уровне анамнеза, инсульта или ОКС. Всего, в группе фебуксостата было отмечено меньше смертельных исходов (62 случая смерти от сердечно-сосудистых причин и 108 случаев смерти от всех причин), чем в группе аллопуринола (82 случая смерти от СС и 174 случая смерти от всех причин).

При лечении фебуксостатом наблюдалось более значительное снижение уровня мочевой кислоты по сравнению с лечением аллопуринолом.

Синдром лизиса опухоли

Эффективность и безопасность применения препарата Аденирик для профилактики и лечения при синдроме лизиса опухоли оценивали в исследовании FLORENCE (FLO-01). Препарат Аденирик продемонстрировал более выраженное и быстрое действие в отношении снижения уровня уратов в сравнении с аллопуринолом.

FLORENCE представляло собой рандомизированное (1:1), двойное слепое, опорное испытание фазы 3, для сравнения препарата Аденирик в дозировке 120 мг один раз в сутки и аллопуринола в дозировке 200-600 мг в сутки (средняя суточная доза аллопуринола [$\pm$ стандартное отклонение]: $349,7 \pm 112,90$ мг) в условиях контроля концентрации мочевой кислоты в сыворотке. Соответствующие критериям пациенты должны были подходить для лечения аллопуринолом или не иметь доступа к расбуриказе. Первичные конечные точки представляли собой площадь под кривой мочевой кислоты в сыворотке (AUC сМК₁₋₈) и изменение креатинина в сыворотке (sC), каждая от исходного уровня до 8 дня.

В целом были включены 346 пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями, получавшие химиотерапию и имеющие среднюю / высокую степень риска развития синдрома лизиса опухоли. Среднее значения AUC cMK₁₋₈ (мг х ч/дл) было значительно ниже при приеме препарата Аденирик ($514,0 \pm 225,71$ по сравнению с $708,0 \pm 234,42$; среднее наименьших квадратов для разности: $-196,794$ [95% доверительный интервал: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Далее, средний сывороточный уровень мочевой кислоты был значительно ниже при приеме препарата Аденирик, начиная с первых 24 часов лечения и в любой последующий момент времени. Статистически значимого различия относительно среднего содержания креатинина в сыворотке (%) между препаратом Аденирик и аллопуринолом не было ($-0,83 \pm 26,98$ в сравнении с $-4,92 \pm 16,70$ соответственно; среднее наименьших квадратов для разности: $4,0970$ [95% доверительный интервал: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). С учетом вторичных конечных точек, статистически значимого различия не было ни в отношении частоты развития лабораторно подтвержденного синдрома лизиса опухоли ($8,1\%$ и $9,2\%$ для препарата Аденирик и аллопуринола, соответственно; относительный риск: $0,875$ [95% ДИ: $0,4408$; $1,7369$]; $p=0,8488$) ни в отношении частоты развития синдрома лизиса опухоли с клинической манифестацией ($1,7\%$ и $1,2\%$ для препарата Аденирик и аллопуринола, соответственно; относительный риск: $0,994$ [95% ДИ: $0,9691$; $1,0199$]; $p = 1,0000$). Частота всех признаков и симптомов, возникших во время лечения, а также нежелательных лекарственных реакций, составила $67,6\%$ в сравнении с $64,7\%$ и $6,4\%$ в сравнении с $6,4\%$ для препарата Аденирик и аллопуринола, соответственно. В исследовании FLORENCE препарат Аденирик продемонстрировал лучший контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке в сравнении с аллопуринолом у пациентов, которые должны были принимать последний препарат. Никаких данных в отношении сравнения препарата Аденирик и расбуриказы в настоящее время не имеется. Эффективность и безопасность фебуксостата не была установлена у пациентов с острым тяжелым синдромом лизиса опухоли, напр., у пациентов, не отвечающих на другие виды терапии для снижения содержания уратов.

5.2 Фармакокинетические свойства

У здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) и площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) для фебуксостата возрастали пропорционально дозе после однократного и многократного введения препарата в дозах от 10 мг до 120 мг. При дозах фебуксостата от 120 мг до 300 мг отмечалось большее, чем пропорциональное дозе, увеличение AUC. При приеме в дозах от 10 мг до 240 мг каждые 24 ч заметного накопления препарата не отмечено. Кажущийся средний терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) фебуксостата составляет около 5-8 часов.

Был выполнен популяционный анализ фармакокинетики/ фармакодинамики по данным, полученным при участии 211 пациентов с гиперурикемией и подагрой, получавших Аденирик в дозах 40-240 мг 1 р./сут. В целом, полученные значения фармакокинетических параметров были сходны с таковыми у здоровых добровольцев, которые, следовательно, являются хорошей моделью для оценки фармакокинетики/ фармакодинамики препарата при подагре.

Всасывание

Фебуксостат быстро ($t_{\max}$ 1,0 - 1,5 ч) и хорошо (не менее 84%) всасывается. При однократном или многократном приеме фебуксостата в дозах 80 мг или 120 мг один раз в сутки внутрь $C_{\max}$ составляет приблизительно 2,8 - 3,2 мкг/мл и 5,0 - 5,3 мкг/мл соответственно. Абсолютную биодоступность фебуксостата в форме таблеток не изучали.

При многократном приеме в дозе 80 мг один раз в сутки или однократном приеме в дозе 120 мг в сочетании с жирной пищей $C_{\max}$ уменьшается на 49% и 38%, а AUC — на 18%

и 16% соответственно. Однако в соответствующих исследованиях это не сопровождалось клинически значимым изменением в относительном процентном снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты (при многократном приеме в дозе 80 мг). Таким образом, Аденоурик можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) для фебуксостата находится в диапазоне от 29 до 75 л после приема внутрь в дозах от 10 до 300 мг. Степень связывания с белками плазмы (главным образом с альбумином) достигает 99,2% и не изменяется в диапазоне концентраций, достигаемых при приеме доз 80 мг и 120 мг. Для активных метаболитов препарата степень связывания с белками плазмы колеблется от 82% до 91%.

Биотрансформация

Фебуксостат подвергается активному метаболизму путем конъюгации с участием ферментов системы уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УДФГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохрома P450 (CYP). Выявлено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита фебуксостата; три из них были выделены из плазмы человека. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показано, что эти окисленные метаболиты образуются преимущественно под действием CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под действием УГТ 1A1, 1A8 и 1A9.

Выведение

Фебуксостат выводится из организма через печень и почки. После приема ^{14}C -фебуксостата в дозе 80 мг внутрь приблизительно 49% принятого препарата выделялось с мочой в виде неизменного фебуксостата (3%), ацилглюкуронида (30%), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (13%) и других неизвестных метаболитов (3%). Помимо выведения с мочой, приблизительно 45% дозы выделялось с калом в виде неизменного фебуксостата (12%), ацилглюкуронида фебуксостата (1%), его известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (25%) и других неизвестных метаболитов (7%).

Нарушение функции почек

После многократного приема препарата Аденоурик в дозе 80 мг пациентам с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени $C_{\max}$ фебуксостата не отличалась от значений у пациентов с нормальной функцией почек. Среднее общее значение AUC фебуксостата возрастало приблизительно в 1,8 раза от 7,5 мкг·ч/мл в группе с нормальной функцией почек до 13,2 мкг·ч/мл в группе с нарушением функции почек тяжелой степени. Значения $C_{\max}$ и AUC активных метаболитов возрастали в 2 и 4 раза соответственно. Тем не менее, пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени

После многократного приема препарата Аденоурик в дозе 80 мг пациентам с нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд – Пью) или средней (класс В по Чайлд – Пью) степени $C_{\max}$ и AUC фебуксостата и его метаболитов существенно не отличались от значений у пациентов с нормальной функцией печени. Исследования препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводились (класс С по Чайлд – Пью).

Возраст

При многократном приеме препарата Аденоурик внутрь не было отмечено существенных изменений AUC фебуксостата и его метаболитов у пациентов пожилого возраста по сравнению со здоровыми добровольцами молодого возраста.

Пол

При многократном приеме препарата Аденоурик внутрь значения $C_{\max}$ и AUC фебуксостата у женщин были соответственно на 24% и 12% выше, чем у мужчин. Однако

значения $C_{\max}$ и AUC, скорректированные по массе тела, были сходны в обеих группах. В связи с этим корректировка дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Описанные эффекты препарата в неклинических исследованиях наблюдались при уровне воздействия во много раз превышающем максимальный уровень воздействия у человека.

Результаты фармакокинетического моделирования и симуляционного анализа данных, полученных на крысах, предполагают, что при совместном применении с фебуксостатом, доза меркаптопурина/азатиоприна для клинического применения должна быть снижена до 20% ранее назначенной дозы или ниже для того, чтобы избежать возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.5 и 4.5).

Канцерогенез, мутагенез, нарушения фертильности

У самцов крыс статистически значимое увеличение частоты образования опухолей мочевого пузыря (переходноклеточная папиллома и карцинома) наблюдалось только в связи с образованием ксантиновых камней в группе, получавшей высокую дозу, воздействие которой приблизительно в 11 раз превышало воздействие у человека. Значимое увеличение частоты образования опухолей другого типа у самцов и самок мышей и крыс отсутствовало. Признали, что эти результаты являются следствием видоспецифического метаболизма пуринов и состава мочи и не имеют значения для клинического применения.

В стандартном наборе исследований на генотоксичность биологически значимое генотоксическое действие у фебуксостата выявлено не было.

Фебуксостат в дозах до 48 мг/кг/сут внутрь не влиял на фертильность и репродуктивную функцию у самцов и самок крыс.

Данных о нарушении фертильности, тератогенных эффектах или вредном влиянии на плод не получено. При воздействии, в 4,3 раза превышавшем рекомендованное для человека, у крыс наблюдалось усиление токсичности для беременной самки с последующим уменьшением показателя отлучения от матки и задержкой развития потомства. В исследованиях тератогенности на беременных крысах при воздействии, в 4,3 раза превышавшем рекомендованное для человека, и на беременных кроликах при воздействии, в 13 раз превышавшем рекомендованное для человека, тератогенных эффектов препарата отмечено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Лактозы моногидрат
Гидроксипропилцеллюлоза
Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH101)
Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH102)
Кроскармеллозы натриевая соль
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный безводный
Вода очищенная (удаляется в процессе производства)

Оболочка:

Вода (удаляется в процессе производства),
Opadry II желтый, 85F42129, в состав которого входят:
Поливиниловый спирт, титана диоксид (E171)

Макрогол [3350]
Тальк
Железа оксид желтый (Е 172)

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток помещают в блистер из пленки поливинилхлорид/Aclar и фольги алюминиевой или пленки поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 4 или 6 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробочку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата

Особые требования отсутствуют.

Неиспользованные лекарственные средства или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ (ДЕРЖАТЕЛЬ РУ)

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.

1, Авеню де ла Гар 1611 Люксембург

Тел.: +352 264 976 59

Факс: +352 264 976 49

Эл. почта: miol_regulatory@menarini.lu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии пользователей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан

050051 Алматы, ул. Луганского 54, коттедж № 2

Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185

Факс: +7 727 2446180

Электронная почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Республика Армения

Представительство Берлин-Хеми АГ

Адрес: 0010, г.Ереван, ул. Арами 4, кв.3

Телефон: +(374 11) 500-771, +(374 11) 500-773

Факс: +(374 11) 500-772

Электронная почта: office-armenia@berlin-chemie.com

Республика Беларусь

Представительство компании «Берлин-Хеми АГ» в Беларуси,

Адрес: 220004, Минск, ул. Замковая 27, офис 2,

Телефон: + (375 17) 270-26-80, +(375 17) 270-26-81

Факс: + (375 17) 270-26-84

Электронная почта: bc-bel-minsk@berlin-chemie.com

Кыргызская Республика

Представительство компании «Берлин-Хеми АГ»

720001 Бишкек, ул. Шопокова 121/1 (офис 415, 417)

Тел.: +996(312) 30-60-81, +996(312)30-61-42, +996(312) 30-60-38

Факс: +996(312) 30-61-85

Электронная почта: bckyrbis@berlin-chemie.com

Российская Федерация

ООО "Берлин-Хеми/А.Менарини"

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10,

БЦ «Башня на Набережной», Блок Б

Телефон: +7 (495)785-01-00

Факс: +7 (495)785-01-01

Электронная почта: office-russia@berlin-chemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ / ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

Дата последней регистрации/перерегистрации: Неприменимо

10. ДАТА РЕДАКЦИИ ТЕКСТА

Общая характеристика продукта лекарственного препарата Аденоурик имеется на официальном сайте компетентного органа государства-члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» Казахстана, www.ndda.kz и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>