

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.

Подагрель, 120 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 120 мг фебуксостата

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: *лактозы моногидрат* (см. разделы 4.3. 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

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 была установлена.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Подагрель принимают один раз в сутки независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- 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).

Острый приступ подагры (обострение подагры)

Применение препарата Подагрель следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Подагрель может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Для профилактики приступов подагры рекомендуется одновременное применение НПВП или колхицина в течение не менее 6 месяцев.

При развитии приступа подагры во время применения препарата Подагрель терапию препаратом следует продолжить и одновременно проводить соответствующее лечение острого приступа подагры. При длительном применении препарата Подагрель частота возникновения и тяжесть приступов подагры уменьшаются.

Отложение ксантинов

В редких случаях у пациентов с ускоренным образованием уратов (например, на фоне злокачественных новообразований или при синдроме Леша-Нихана) возможно значительное повышение абсолютной концентрации ксантинов в моче, что может сопровождаться их отложением в мочевых путях. В связи с ограниченными данными применение препарата Подагрель у пациентов с синдромом Леша-Нихана не рекомендуется.

Меркаптопурин/азатиоприн

Одновременное применение с меркаптопурин, азатиоприном не рекомендуется.

В случае необходимости одновременного применения для снижения токсического действия на систему кроветворения рекомендуется уменьшение дозы меркаптопурина/азатиоприна и тщательное медицинское наблюдение.

Теофиллин

При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг не отмечалось изменений фармакокинетических показателей (см. раздел 4.5). Таким образом, одновременное применение фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина не несет риска увеличения концентрации теофиллина в плазме крови. Изучение одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

Применение препарата Подагрель у пациентов, перенесших трансплантацию органов не рекомендуется в связи с отсутствием опыта применения.

Аллергические реакции и реакции гиперчувствительности

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

В большинстве случаев данные реакции развивались в течение первого месяца применения препарата Подагрель. У части пациентов имела почечная недостаточность и/или реакции гиперчувствительности к аллопуринолу в анамнезе.

В отдельных случаях тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе, синдром лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), сопровождались лихорадкой, изменением показателей крови, нарушением функции печени или почек.

Пациенты должны быть проинформированы о возможных признаках и симптомах аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), и должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности.

В случае возникновения тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, необходимо немедленно прекратить применение препарата Подагрель (более ранняя отмена ассоциирована с лучшим прогнозом). Если у пациента ранее отмечались тяжелые аллергические реакции или реакции гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, острые анафилактические реакции/шок, повторное применение препарата не рекомендуется.

Сердечно-сосудистые заболевания

Применение препарата Подагрель не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью.

В исследованиях APEX и FACT (в отличие от исследования CONFIRMS) (для более детального описания исследований см. раздел 5.1) в общей группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола отмечалось увеличение количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, определенных в соответствии с системой, разработанной группой по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ) и включающих в себя смерть от сердечно-сосудистых причин, нелетальный инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода – 1,3 по сравнению с 0,3 случаев на 100 пациенто-лет. Согласно объединенным данным клинических исследований III фазы (исследования APEX, FACT и CONFIRMS) частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 0,7 в сравнении с частотой 0,6 случаев на 100 пациенто-лет.

В рамках долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечно-сосудистых нарушений ГСААТ составила 1,2 и 0,6 случаев на 100 пациенто-лет для фебуксостата и аллопуринола, соответственно. Различия не были

статистически достоверны, причинно-следственная связь между указанными нарушениями и приемом фебуксостата не была установлена. В качестве факторов риска развития указанных событий у пациентов было установлено наличие в анамнезе следующих состояний: атеросклероз и/или инфаркт миокарда, или застойная сердечная недостаточность.

Заболевания печени

Согласно объединенным данным клинических исследований III фазы при применении фебуксостата у 5 % пациентов отмечались нарушения функции печени легкой степени тяжести.

Рекомендуется контролировать функцию печени в начале применения препарата Подагрель и периодически - при наличии клинических проявлений.

Заболевания щитовидной железы

В расширенных долгосрочных открытых исследованиях при длительном применении фебуксостата у 5,5 % пациентов отмечалось повышение концентрации тиреотропного гормона ($> 5,5$ мкМЕ/мл), в связи с чем у пациентов с нарушением функции щитовидной железы препарат Подагрель следует применять с осторожностью.

Лактоза

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы 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 токсического действия. Исследований по изучению взаимодействия фебуксостата и веществ, метаболизирующихся с участием ксантиноксидазы, не проводилось.

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 CYP2C8

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 осторожности 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, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и пробеницид, теоретически могут оказывать влияние на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось увеличение показателей $C_{\max}$ фебуксостата на 28 %, AUC – на 41 % и $T_{1/2}$ – на 26 %. В клинических исследованиях применение напроксена или других НПВП/ингибиторов 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

Данные по фертильности отсутствуют.

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 побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата по результатам клинических исследований (4072 пациентов, принимавших фебуксостат в дозе от 10 мг до 300 мг) и по данным пострегистрационного наблюдения являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, головная боль, тошнота, кожная сыпь и отеки. В большинстве случаев указанные явления характеризовались легкой или средней степенью тяжести.

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы редкие случаи развития реакций гиперчувствительности на фебуксостат,

сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами.

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 ($\geq 1/100, <1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, <1/100$), редко ($\geq 1/10000, <1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным). Частота побочных эффектов основана на данных клинических исследований и пострегистрационного опыта применения у пациентов с подагрой.

<i>Классификация органов и систем</i>	<i>Очень часто ($\geq 1/10$)</i>	<i>Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)</i>	<i>Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)</i>	<i>Редко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$)</i>	<i>Очень редко ($<1/10\ 000$), включая отдельные сообщения</i>	<i>Частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным)</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Панцитопения, тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактические реакции*, реакции гиперчувствительности*		
Эндокринные нарушения			Повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови			
Нарушения со стороны метаболиз-		Приступы подагры*	Сахарный диабет, гиперлипид-	Снижение массы тела,		

ма и питания		**	емия, снижение аппетита, увеличение массы тела	повыше- ние аппетита, анорексия		
Психи- ческие нарушения			Снижение либидо, бессонница	Нервоз- ность		
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	Головокруже- ние, парестезия, гемипарез, сонливость, изменение вкусового восприятия, гипостезия, гипосмия (ослабление обоняния)			
Нарушения со стороны органа зрения				Нечет- кость зрения		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта				Шум в ушах		
Нарушения со стороны сердца			Фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, изменения на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. подраздел «Синдром распада опухоли»), синусовая тахикардия (см. подраздел «Синдром распада опухоли»).			
Нарушения со стороны сосудов			Повышение артериального давления, «приливы»			

			крови к лицу, ощущение жара, геморрагии (см. подраздел «Синдром распада опухоли»).			
Нарушения со стороны дыхате- льной системы, органов грудной клетки и средосте- ния			Диспноэ, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель			
Желудочно- кишечные нарушения		Диарея** , тошнота	Боль в животе, вздутие живота, гастроэзо- фагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепти- ческие явления, запор, учащенный стул, метеоризм, дискомфорт в животе	Панкре- атит, язвенный стоматит		
Нарушения со стороны печени и желчевыво- дящих путей		Нару- шение функции печени**	Холелитиаз	Гепатит, желтуха*, пораже- ние печени*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь (включая различ- ные виды сыпи, упомя-	Дерматит, крапивница, кожный зуд, изменение цвета кожи, кожные	Токси- ческий эпидер- мальный некро- лиз*,		

		нутые ниже с более низкой частотой) ;	поражения, петехии, макулярная сыпь, макуло- папулезная сыпь, папулезная сыпь	синдром Стивенса- Джон- сона*, ангио- невротиче- ский отек*, лекарст- венная реакция с эозино- филией и систем- ными симпто- мами* (см. раздел 4.4), тяжелые формы генерали- зованной сыпи*, эритема, эксфолиа- тивная сыпь, фолли- кулярная сыпь, везику- лярная сыпь, пусту- лярная сыпь, зудящая сыпь*, эритема- тозная сыпь, корепод- обная сыпь, алопеция, гипер- гидроз		
Нарушения со стороны мышечной,			Артралгия, артрит, миалгия,	Рабдо- миолиз*, скован-		

скелетной и соединительной ткани			скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, спазм мышц, мышечное напряжение, бурсит	суставов, скованность мышц		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия	Тубуло-интерстициальный нефрит*, императивные позывы на мочеиспускание		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Эректильная дисфункция			
Общие нарушения и реакции в месте введения		Отеки	Повышенная утомляемость, боль в грудной клетке, чувство дискомфорта в области грудной клетки	Жажда		
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение активности амилазы в плазме крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение содержания креатина и	Повышение концентрации глюкозы в плазме крови, удлинение активированного частичного тромбопласти-		

			креатинина в плазме крови, снижение гемоглобина, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации триглицери- дов в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатде- гидрогеназы в плазме крови, повышение содержания калия в плазме крови	нового времени, снижение коли- чества эритро- цитов, повы- шение актив- ности щелочной фосфа- тазы в плазме крови, повы- шение кон- центра- ции креатин- фосфо- киназы в плазме крови*		
--	--	--	--	---	--	--

* Побочные эффекты, наблюдавшиеся в период пострегистрационного наблюдения.

** Неинфекционная диарея и нарушения со стороны печени, наблюдавшиеся в исследованиях III фазы, чаще встречались при одновременном применении колхицина.

*** Дополнительная информация относительно развития острых приступов подагры в разделе 5.1.

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 макуло-папулезными 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).

Приступы подагры обычно наблюдаются вскоре после начала применения препарата Подагрель и в течение первых месяцев терапии. В последующем частота приступов снижается. Рекомендуется проводить профилактику развития острых приступов подагры.

Синдром распада опухоли

Резюме профиля безопасности

У пациентов, получавших химиотерапию по поводу гемобластозов и имеющих риск развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого, частота развития побочных эффектов была отмечена у 6,4% (см. раздел 5.1). В большинстве случаев нежелательные явления характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В целом каких-либо особенностей профиля безопасности фебуксостата у данной группы пациентов в дополнение к таковому при подагре отмечено не было, за исключением следующих побочных эффектов: нечасто со стороны сердца и сосудов: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия, геморрагии.

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.

Россия

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс +7(495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: <http://roszdravnadzor.gov.ru/people>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер. 2а

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

Телефон: + 375-17-299-55-14

Факс: + 375-17-299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

При передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоподагрическое средство – ксантиноксидазы ингибитор.

Код АТХ: M04AA03

Механизм действия

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена в организме человека, образующимся в результате каскада реакций гипоксантин – ксантин – мочевая кислота. Фебуксостат является производным

2-арилтиазола и представляет собой ~~сильный селективный непуриновый~~ 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 сыворотке крови.

В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пурин-нуклеозидфосфорилаза.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность применения фебуксостата была подтверждена в трех базовых клинических исследованиях III фазы с участием 4101 пациента с гиперурикемией и подагрой (APEX, FACT и CONFIRMS).

В каждом из этих исследований III фазы применение фебуксостата приводило к более эффективному снижению концентрации мочевой кислоты и поддержанию ее уровня в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом.

Первичной конечной точкой в исследованиях APEX и FACT являлась доля пациентов, у которых на протяжении последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании CONFIRMS первичной конечной точкой являлась доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови была менее 6,0 мг/дл на последнем визите. В исследование APEX (изучение эффективности фебуксостата в сравнении с плацебо и аллопуринолом) было включено 1072 пациента. Фебуксостат применялся в дозах 80 мг, 120 мг или 240 мг один раз в сутки; аллопуринол – в дозах 100 или 300 мг один раз в сутки. Применение фебуксостата в дозе 240 мг (в два

раза превышающей рекомендованную максимальную) изучалось с целью оценки профиля безопасности фебуксостата. При применении фебуксостата в дозах 80 мг и 120 мг доля пациентов, у которых в течение последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л), составила 48 % и 65% соответственно, при применении аллопуринола – 22 %.

В исследование FАСТ (изучение фебуксостата в сравнении с аллопуринолом) было включено 760 пациентов. При применении фебуксостата в дозах, составляющих 80 мг и 120 мг один раз в сутки, или аллопуринола – 300 мг в сутки, доля пациентов, у которых в течение последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л), составила 53 % и 62 % и 21 % соответственно. Применение фебуксостата приводило к быстрому снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови; данный эффект сохранялся на протяжении длительного времени. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) отмечалось уже на второй неделе применения.

В исследование CONFIRMS (изучение безопасности и эффективности фебуксостата в дозах 40 мг или 80 мг один раз в сутки в сравнении с аллопуринолом в дозах 300 мг или 200 мг один раз в сутки у пациентов с подагрой и гиперурикемией) было включено 2269 пациентов. Как минимум 65 % пациентов в данном исследовании имели нарушение функции почек от легкого до умеренного (клиренс креатинина 30–89 мл/мин). При применении фебуксостата в дозе 40 мг или 80 мг доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в плазме крови была менее 6,0 мг/дл на последнем визите, составила 45 % и 67 %, соответственно, при применении аллопуринола в дозах 300 или 200 мг один раз в сутки - 42 %.

Расширенные долгосрочные открытые исследования

В трехлетнее исследование EXCEL было включено 1 086 пациентов, завершивших исследование APЕХ или FАСТ, которые принимали

фебуксостат в дозе 80 мг или 120 мг один раз в сутки или аллопуринол 100 или 300 мг один раз в сутки. Целевой уровень концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, достигнутый при предшествующем применении фебуксостата поддерживался без изменения на протяжении исследования с течением времени не изменился (у 91 % и 93 % пациентов, изначально принимавших фебуксостат в дозах 80 мг и 120 мг соответственно). Менее 4 % пациентов нуждались в лечении острого приступа подагры (т. е., более чем у 96 % пациентов необходимость в лечении приступов подагры отсутствовала) на 16–24 месяце и 30-36 месяце. У 46 % и 38 % пациентов, постоянно принимавших фебуксостат в дозах 80 или 120 мг один раз в сутки, соответственно, к последнему визиту было отмечено полное исчезновение тофусов.

В пятилетнее исследование FOCUS было включено 116 пациентов, получавших изначально фебуксостат в дозе 80 мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель. У 62 % пациентов для поддержания целевого уровня концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл коррекции дозы не требовалось, а 38 % пациентов нуждались в коррекции дозы для достижения целевого уровня. Доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составила менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) была более 80 %.

Пациенты с нарушением функции почек

В исследовании APEx фебуксостат применялся у 40 пациентов с нарушением функции почек (с содержанием креатинина $> 1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл). В группе фебуксостата целевой уровень был достигнут 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 %, получавших 240 мг один раз в сутки, пациентов в сравнении с 0 % в группе аллопуринола (100 мг один раз в сутки) и группе плацебо. Клинически значимых различий в степени снижения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению со здоровыми добровольцами отмечено не было (снижение концентрации мочевой кислоты в группе пациентов с нормальной функцией почек составило 58 %, в группе с

почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести - 55 %).

Пациенты с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови более 10 мг/дл

Исходная концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови более 10 мг/дл отмечалась приблизительно у 40% пациентов, включенных в исследования APEx и FACT, в общей сложности. Среди этих пациентов первичная конечная точка (концентрация мочевой кислоты менее 6 мг/дл в последние 3 визита) была достигнута у 41% пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг один раз в сутки, у 48 % пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 120 мг один раз в сутки, и у 66 % пациентов, принимающих фебуксостат в дозе 240 мг один раз в сутки в сравнении с 9 % в группе пациентов, принимавших аллопуринол в дозах, составляющих 300 или 100 мг один раз в сутки и 0% в группе плацебо.

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

Пациенты, нуждавшиеся в лечении острого приступа подагры

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

(недели 24–28) наблюдались у 15 % пациентов в группе фебуксостата (80 мг, 120 мг), у 14 % пациентов в группе аллопуринола (300 мг), и у 20 % пациентов в группе плацебо.

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

Доля пациентов, нуждающихся в лечении острого приступа подагры (исследования APEX и FACT), была численно ниже в группах, где в течение последних 32 недель (периоды с

20–24 неделю и с 49–52 неделю) было достигнуто среднее значение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл, менее 5,0 мг/дл или менее 4,0 мг/дл, в сравнении с группой, где средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови была более 6,0 мг/дл.

В ходе исследования CONFIRMS доля пациентов, нуждающихся в лечении острого приступа подагры (с первого дня по шестой месяц), составила 31 % и 25 % в группе фебуксостата 80 мг и группе аллопуринола, соответственно. В группах фебуксостата 80 мг и фебуксостата 40 мг различий между долями пациентов, нуждающихся в лечении острого приступа подагры, не наблюдалось.

Синдром распада опухоли

Эффективность и безопасность применения фебуксостата в дозе 120 мг для профилактики и лечения синдрома распада опухоли были изучены в

исследовании FLORENCE. Фебуксостат продемонстрировал более мощное и быстрое снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в сравнении с аллопуринолом.

В исследование были включены 346 пациентов с гемобластозами, которым проводилась цитостатическая терапия, и которые имели риск развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого. Пациенты принимали фебуксостат в дозе 120 мг 1 раз в сутки или аллопуринол 200–600 мг в сутки. Первичными конечными точками являлись: площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мочевой кислоты в сыворотке крови и изменение содержания креатинина в сыворотке крови в течение 8 дней.

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» концентрации мочевой кислоты было статистически значимо меньше в группе фебуксостата. Средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови через 24 часа после начала применения фебуксостата и при всех последующих измерениях была достоверно ниже, чем в группе аллопуринола.

Статистически значимых различий влияния фебуксостата и аллопуринола на содержание креатинина в плазме крови 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 эффектов, связанных с применением препаратов, и частота возникновения побочных 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 над концентрацией мочевой кислоты в сыворотке 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.

Всасывание

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 максимальная концентрация фебуксостата в плазме крови ($C_{\max}$) 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 мг – 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 уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохромов P450 (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 УГТ 1A1, УГТ 1A8 и УГТ 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 период полувыведения фебуксостата ($T_{1/2}$) 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

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Пациенты 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.

5.3 Доклинические данные по безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат,

целлюлоза микрокристаллическая,

гипролоза,

кроскармеллоза натрия,

кремния диоксид коллоидный,

магния стеарат.

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)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 8 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и плёнки ПВХ или пленки ПВХ/Аклар®.

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 уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия,

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

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

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

E-mail: info@akrikhin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия,

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

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна,

ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Е-mail: info@akrikhin.ru

Республика Беларусь

Акрихин БиУай

7 - 409, ул. Бехтерева, 220026 Минск

Телефон: +375 172 91 59 98

Факс: +375 172 91 59 98

Е-mail: sergei.levyj@akrikhin.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Подагрель доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»

<http://www.eurasiancommission.org>.