

ИД РБ

3097 Б - 2023



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фебуксостат, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фебуксостат.

Каждая таблетка содержит 80 мг фебуксостата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-жёлтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской для деления с обеих сторон.

С помощью риски таблетку можно разделить на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе).

Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов, получающих химиотерапию по поводу злокачественных гематологических заболеваний, при наличии средней или высокой степени риска развития синдрома распада опухоли.

Препарат предназначен для применения у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Подагра

Рекомендуемая доза препарата Фебуксостат составляет 80 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Если концентрация мочевой кислоты в

3097 Б-2023

сыворотке крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) после 2-4 недель лечения, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Для дозы 120 мг следует использовать 1½ таблетки.

Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне применения фебуксостата происходит достаточно быстро, что позволяет повторно определить концентрацию мочевой кислоты через 2 недели от начала приема препарата. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Длительность профилактики приступов подагры составляет не менее 6 месяцев (см. раздел 4.4).

Синдром распада опухоли

Рекомендуемая доза препарата Фебуксостат составляет 120 мг (1½ таблетки) 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Прием препарата следует начинать за двое суток до начала цитотоксической терапии и продолжать по меньшей мере в течение 7 суток, однако, продолжительность терапии может быть увеличена до 9 суток в соответствии с длительностью химиотерапии и клинической оценкой.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением 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 коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд – Пью) не изучалась.

Подагра: При нарушении функции печени легкой степени рекомендуемая доза препарата составляет 80 мг. Опыт применения фебуксостата при нарушении функции печени средней степени ограничен.

Синдром распада опухоли: в опорном исследовании III фазы (FLORENCE) были исключены из участия в испытании только пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью. Для пациентов, включенных в исследование, коррекции дозы в связи с состоянием функции печени не требовалось.

Дети

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

Способ применения

Для приема внутрь.

Лекарственный препарат Фебуксостат принимают внутрь независимо от приема пищи.

С помощью риски таблетку можно разделить на две равные дозы.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 (см. также раздел 4.8).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сердечно-сосудистые заболевания

Лечение хронической гиперурикемии

Фебуксостат не рекомендуется применять у пациентов с имеющимися основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет других подходящих вариантов терапии.

В исследованиях APEX и FACT, в общей группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола исследователи сообщали об увеличении количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы ГСААТ ((определение конечных точек в группе по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ), включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда без летального исхода, инсульт без летального исхода) (1,3 по сравнению с 0,3 случаев на 100 пациенто-лет (ПЛ) соответственно)), в отличие от исследования CONFIRMS (подробное описание исследования см. раздел 5.1). Частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы ГСААТ, о которой сообщали исследователи, в комбинированных исследованиях фазы 3 (исследования APEX, FACT и CONFIRMS) составляла 0,7 по сравнению с частотой 0,6 случаев

3097 Б-2023

долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечно-сосудистых нарушений ГСААТ, о которой сообщали исследователи, составила 1,2 и 0,6 случаев на 100 пациенто-лет для фебуксостата и аллопуринола соответственно. Статистически достоверных различий не обнаружено, 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: атеросклеротическая болезнь и/или инфаркт миокарда, или застойная сердечная недостаточность.

В пострегистрационном исследовании CARES (см. раздел 5.1) частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была сходной у пациентов, принимавших фебуксостат, по сравнению с пациентами, получавшими аллопуринол (ОР 1,03; 95% ДИ 0,87-1,23), но наблюдалась более высокая частота случаев смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми патологиями (4,3% по сравнению с 3,2% пациентов; ОР 1,34; 95% ДИ 1,03-1,73).

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

Пациенты с высоким и средним риском развития синдрома распада опухоли, получающие химиотерапию по поводу злокачественных гематологических заболеваний и принимающие фебуксостат, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний.

Аллергические реакции и реакции гиперчувствительности

В период постмаркетингового применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая представляющий угрозу для жизни синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острую анафилактическую реакцию (шок). В большинстве случаев данные реакции развивались в течение первого месяца терапии фебуксостатом. Некоторые, но не все из этих пациентов, сообщали о наличии нарушения функции почек 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 почек или печени.

Пациенты должны быть проинформированы о соответствующих признаках и симптомах и должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности

3097 Б-2023

(см. раздел 4.8). Лечение фебуксостатом необходимо немедленно прекратить в случае возникновения тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, что улучшает прогноз при ранней отмене препарата. 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.

Острый приступ подагры (обострение подагры)

Лечение фебуксостатом следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Препарат может провоцировать приступы подагры в начале лечения за счет изменения концентрации мочевой кислоты, которое сопровождается выходом уратов из тканевых депо (см. разделы 4.8 и 5.1). Для профилактики развития приступов подагры в начале лечения фебуксостатом рекомендуется назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или колхицин в течение не менее 6 месяцев (см. раздел 4.2).

При развитии приступа подагры на фоне приема фебуксостата лечение продолжают. Одновременно проводят соответствующее лечение острого приступа подагры. При продолжительном приеме фебуксостата частота возникновения и тяжесть приступов подагры уменьшаются.

Отложение ксантинов

У пациентов с ускоренным образованием уратов (например, на фоне злокачественных новообразований или при синдроме Леш-Нихана) в редких случаях возможно существенное повышение абсолютной концентрации ксантинов в моче, сопровождающееся их отложением в мочевыводящих путях. При применении фебуксостата в рамках опорного клинического исследования при синдроме распада опухоли данного феномена не наблюдалось. В связи с отсутствием опыта применения фебуксостата, он не показан пациентам при синдроме Леш-Нихана.

Меркаптопурин/азатиоприн

Фебуксостат не рекомендуется назначать пациентам, получающим одновременно меркаптопурин/азатиоприн, так как ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может привести к повышению концентрации меркаптопурина/азатиоприна в плазме крови, что может вызвать тяжелый токсический эффект. Исследований межлекарственного взаимодействия у человека не проводилось.

Если комбинированное применение лекарственных препаратов неизбежно, рекомендуется снизить дозу меркаптопурина/азатиоприна до 20 % от ранее назначенной дозы или ниже для того, чтобы избежать возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.5 и 5.3).

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

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

Применение фебуксостата у пациентов, перенесших трансплантацию органов, не рекомендуется в связи с отсутствием опыта применения (см. раздел 5.1).

Теofilлин

При одновременном однократном приеме фебуксостата 80 мг и теofilлина 400 мг у здоровых добровольцев не наблюдалось какого-либо фармакокинетического взаимодействия (см. раздел 4.5). Фебуксостат в дозе 80 мг может применяться одновременно с теofilлином без риска повышения концентрации теofilлина в плазме крови. Данные по одновременному применению фебуксостата в дозе 120 мг и теofilлина отсутствуют.

Заболевания печени

В третьей фазе комбинированных клинических исследований у пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались незначительные нарушения функции печени (5,0 %). В связи с этим рекомендуется проводить оценку функционального состояния печени до назначения фебуксостата, и в дальнейшем делать это периодически во время лечения при наличии показаний (см. раздел 5.1).

Нарушения со стороны щитовидной железы

В долгосрочных расширенных открытых исследованиях при длительном применении фебуксостата у 5,5 % пациентов отмечалось повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ($> 5,5$ мкМЕ/мл). Препарат Фебуксостат следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции щитовидной железы.

Информация о вспомогательных веществах

В данном лекарственном препарате содержится лактоза. Препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями,

3097 Б - 2023

как непереносимость галактозы, дефицит лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (менее 23 мг) на одну таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Меркаптопурин/азатиоприн

С учетом механизма действия фебуксостата, основанного на ингибировании ксантиноксидазы, совместное назначение не рекомендуется. Ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может приводить к повышению концентрации данных препаратов в плазме крови и усилению их токсического действия. Исследований по изучению взаимодействия фебуксостата и лекарственных препаратов, метаболизирующихся ксантиноксидазой (за исключением теофиллина), у человека не проводилось. Моделирование и симуляционный анализ данных, полученных в доклинических исследованиях на крысах, показали, что при совместном применении с фебуксостатом доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть снижена до 20 % от ранее назначенной дозы или ниже (см. разделы 4.4 и 5.3). Исследований лекарственного взаимодействия фебуксостата с другими цитотоксическими химиотерапевтическими препаратами не проводилось.

В ходе опорного исследования при синдроме распада опухоли пациентам с различными режимами химиотерапии, включая моноклональные антитела, фебуксостат назначался в дозе 120 мг в сутки. Однако в данном исследовании не изучались взаимодействия между лекарственными препаратами и лекарственным препаратом и заболеванием. В связи с этим нельзя исключить возможность взаимодействия фебуксостата с любыми цитотоксическими препаратами при одновременном применении.

Росиглитазон/субстраты CYP2C8

Показано, что в условиях *in vitro* фебуксостат является слабым ингибитором CYP2C8. В исследовании с участием здоровых добровольцев совместный прием фебуксостата в дозе 120 мг 1 раз в сутки и росиглитазона в однократной пероральной дозе 4 мг не оказал влияния на фармакокинетику росиглитазона и его метаболита N-десметил-росиглитазона, что свидетельствует о том, что фебуксостат не является ингибитором изофермента CYP2C8 в условиях *in vivo*. Таким образом, при одновременном применении фебуксостата и росиглитазона или других субстратов CYP2C8 необходимость в коррекции дозы препаратов отсутствует.

3097 Б-2023

Теofilлин

Проведено исследование взаимодействия с фебуксостатом с участием здоровых добровольцев для оценки того, может ли ингибирование ксантиноксидазы повышать концентрации теофиллина в крови, как было отмечено для других ингибиторов ксантиноксидазы. Результаты исследования показали, что при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и однократной дозы теофиллина 400 мг изменений фармакокинетических показателей или профиля безопасности теофиллина не наблюдалось. Таким образом, при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина особых мер предосторожности не требуется. Данные в отношении фебуксостата в дозе 120 мг отсутствуют.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УГТ). Лекарственные препараты, угнетающие процесс глюкуронизации, например, 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 реакций.

Фебуксостат можно назначать одновременно с напроксеном без коррекции дозы препаратов.

Индукторы глюкуронизации

Мощные индукторы УГТ могут усиливать метаболизм и снижать эффективность фебуксостата. У пациентов, получающих мощные индукторы глюкуронизации, рекомендуется контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови через 1-2 недели после начала терапии. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение концентрации фебуксостата в плазме крови.

Колхицин/индометацин/гидрохлортиазид/варфарин

Фебуксостат можно принимать совместно с колхицином или индометацином без коррекции дозы препаратов.

Также не требуется коррекции дозы фебуксостата при совместном назначении с гидрохлортиазидом.

3097 Б - 2023

Коррекции дозы варфарина не требуется при совместном назначении с фебуксостатом. Одновременное применение фебуксостата (80 мг или 120 мг 1 раз в сутки) с варфарином не влияло на фармакокинетику варфарина у здоровых добровольцев, а также на значение МНО (международное нормализованное отношение) и активность фактора VII.

Дезипрамин/субстраты CYP2D6

По данным, полученным в исследованиях *in vitro*, фебуксостат является слабым ингибитором CYP2D6. В исследовании у здоровых добровольцев на фоне приема фебуксостата в дозе 120 мг 1 раз в сутки отмечалось увеличение AUC дезипрамина (субстрат CYP2D6) на 22 %, что свидетельствует о слабом ингибирующем эффекте фебуксостата на изофермент CYP2D6 *in vivo*. Таким образом, при одновременном применении фебуксостата и субстратов CYP2D6 коррекции дозы препаратов не требуется.

Антациды

При совместном приеме с антацидами, содержащими магния гидроксид или алюминия гидроксид, отмечалось замедление 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

Ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия на течение беременности и здоровье плода/новорожденного. В исследованиях на животных не было отмечено прямого или косвенного неблагоприятного воздействия фебуксостата на течение беременности, развитие эмбриона/плода и процесс родов. Потенциальный риск фебуксостата для человека не известен, поэтому применение фебуксостата во время беременности противопоказано.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли фебуксостат в грудное молоко у человека. В исследованиях на животных отмечено, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает неблагоприятное воздействие на развитие вскармливаемых детенышей. Нельзя исключить риск препарата для грудных детей. В связи с этим фебуксостат противопоказан в период грудного вскармливания.

3097 Б-2023

Фертильность

Исследования фертильности на животных с использованием фебуксостата в дозе до 48 мг/кг/сутки не обнаружили дозозависимых нежелательных эффектов (см. раздел 5.3). Действие фебуксостата на репродуктивную функцию у человека неизвестно.

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

Имеются сообщения о появлении сонливости, головокружения, парестезий и нечеткости зрения на фоне приема фебуксостата. Пациенту следует проявлять осторожность и не приступать к вождению автотранспорта, управлению механизмами и участию в опасных видах деятельности, пока он обоснованно не убедится, что фебуксостат не оказывает отрицательного влияния на эти виды деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при проведении клинических исследований (4072 пациента, принимавших фебуксостат в дозе от 10 мг до 300 мг), в пострегистрационных исследованиях безопасности (исследование FAST: 3001 пациент, принимавших фебуксостат в дозе от 80 мг до 120 мг) и по данным пострегистрационного наблюдения у пациентов с подагрой являлись: приступ подагры, нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, одышка, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боль в конечностях, отеки и усталость. В большинстве случаев указанные явления характеризовались легкой или средней степенью тяжести.

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы редкие серьезные нежелательные реакции гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами, а также редкие случаи внезапной сердечной смерти.

Список нежелательных реакций в форме таблицы

Возможные нежелательные реакции приведены ниже в порядке снижения частоты серьезности. В соответствии с системно-органный классификацией частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

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

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в фазе 3 комбинированных расширенных долгосрочных исследований, пострегистрационных исследованиях безопасности и в период пострегистрационного применения у пациентов с подагрой

Системно-органные классы	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз*, анемия [#]
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции*, реакции гиперчувствительности к препарату*
Эндокринные нарушения	Нечасто	Повышение уровня тиреотропного гормона в крови, гипотиреоз [#]
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Приступы подагры***
	Нечасто	Сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела
	Редко	Снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия
Психические нарушения	Нечасто	Снижение либидо, бессонница
	Редко	Нервозность, депрессивное состояние [#] , нарушение сна [#]
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Нечасто	Парестезия, гемипарез, сонливость, летаргия [#] , изменение вкусового восприятия, гипестезия, гипосмия
	Редко	Агевзия [#] , ощущение жжения [#]

Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткость зрения
	Редко	Окклюзия артерии сетчатки [#]
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Шум в ушах
	Редко	Вертиго [#]
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, отклонения от нормы на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел «Синдром распада опухоли»), синусовая тахикардия (см. раздел «Синдром распада опухоли»), аритмия [#]
	Редко	Внезапная коронарная смерть*
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Артериальная гипертензия, приливы, гиперемия лица, геморрагии (см. раздел «Синдром распада опухоли»)
	Редко	Сосудистый коллапс [#]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Диспноэ
	Нечасто	Бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей [#] , кашель, ринорея [#]
	Редко	Пневмония [#]
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея**, тошнота
	Нечасто	Боль в животе, боль в верхней части живота [#] , вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в животе, язвы в ротовой полости, отек губ [#] , панкреатит
	Редко	Перфорация желудочно-кишечного тракта [#] , стоматит [#]

3097 Б-2023

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Нарушения функции печени**
	Нечасто	Холелитиаз
	Редко	Гепатит, желтуха*, поражение печени*, холецистит [#]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь (включая различные виды сыпи, упомянутые ниже с более низкой частотой), кожный зуд
	Нечасто	Дерматит, крапивница, изменение цвета кожи, поражения кожи, петехии, макулярная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, гипергидроз, алоpecia, экзема [#] , эритема, ночная потливость [#] , псориаз [#] , зудящая сыпь [#]
	Редко	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, пустулезная сыпь, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, миалгия, боль в конечности [#]
	Нечасто	Артрит, скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, мышечные судороги, мышечное напряжение,

		бурсит, отек суставов [#] , боль в спине [#] , скованность в скелетных мышцах, скованность в суставах
	Редко	Рабдомиолиз*, синдром сдавления ротатора плеча [#] , ревматическая полимиалгия [#]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия, императивные позывы на мочеиспускание, инфекция мочевыводящих путей [#]
	Редко	Тубулоинтерстициальный нефрит*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Отеки, повышенная утомляемость
	Нечасто	Боль в грудной клетке, дискомфорт в области грудной клетки, боль [#] , недомогание [#]
	Редко	Жажда, ощущение жара [#]
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение активности амилазы в крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение содержания креатина в крови, повышение содержания креатинина в крови, снижение гемоглобина, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение

		концентрации холестерина в крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение содержания калия в крови, повышение международного нормализованного отношения (МНО) [#]
	Редко	Повышение уровня глюкозы в крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности креатинфосфокиназы в крови*
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	Ушиб [#]

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного опыта применения.

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

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

[#] Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований безопасности.

Описание отдельных нежелательных реакций

В период пострегистрационного применения 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 буллезным поражением или поражением слизистых, а также с раздражением глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут быть связаны со следующими симптомами: кожные реакции, характеризующиеся инфильтративными макуло-папулезными высыпаниями,

3097 Б - 2023

генерализованная или эксфолиативная сыпь, а также кожные поражения, отек лица, повышение температуры тела, гематологические нарушения, 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 терапии. Затем частота приступов подагры снижалась зависимым от времени образом. Рекомендуется проводить профилактику развития острых приступов подагры (см. разделы 4.2 и 4.4).

Синдром распада опухоли

Резюме профиля безопасности

В рандомизированном, двойном слепом опорном исследовании фазы 3 (FLORENCE (FLO-01)), в котором сравнивались фебуксостат и аллопуринол (346 пациентов, принимающих химиотерапевтические препараты по поводу злокачественных гематологических заболеваний, со степенью риска развития синдрома распада опухоли от среднего до высокого), только у 22 (6,4 %) пациентов в целом имели место нежелательные реакции, а именно у 11 (6,4 %) пациентов в каждой группе лечения. Большинство нежелательных реакций были легкими или умеренными.

В целом, в исследовании FLORENCE не было выявлено каких-либо особенностей в отношении безопасности в дополнение к предыдущему опыту применения фебуксостата при подагре, за исключением трех нежелательных реакций, указанных ниже.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

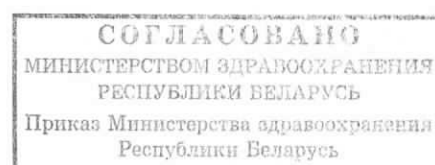
Нечасто: геморагии.

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь



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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

При передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоподагрические средства. Средства, тормозящие образование мочевой кислоты.

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 снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты путем селективного ингибирования ксантиноксидазы. Фебуксостат представляет собой мощный непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы (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 ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пуриннуклеозидфосфорилаза.

Клиническая эффективность и безопасность

Подагра

Эффективность фебуксостата была подтверждена в 3 фазе трех основных исследований (два основных исследования APEx и FACT и дополнительное исследование CONFIRMS, описанные ниже), которые включали 4101

30975-2023

пациента с гиперурикемией и подагрой. В каждом из этих исследований 3 фазы фебуксостат более эффективно снижал сывороточную концентрацию мочевой кислоты и поддерживал ее на целевом уровне по сравнению с аллопуринолом. Первичной конечной точкой эффективности в исследованиях APEX и FACT являлась доля пациентов, у которых на протяжении последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании CONFIRMS фазы 3, результаты которого стали доступны после первой выдачи регистрационного удостоверения на фебуксостат, первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке была менее 6,0 мг/дл на заключительном визите. В указанные исследования не включались пациенты, перенесшие трансплантацию органов (см. раздел 4.2).

Исследование APEX: Исследование эффективности фебуксостата с контролем плацебо и аллопуринола фазы 3 (The 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), фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки (n=267), фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки (n=269), фебуксостат 240 мг 1 раз в сутки (n=134) или аллопуринол (300 мг 1 раз в сутки (n=258) для пациентов с исходной сывороточной концентрацией креатинина $\leq 1,5$ мг/дл или 100 мг 1 раз в сутки (n=10) для пациентов с исходной сывороточной концентрацией креатинина $> 1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл). Для оценки безопасности фебуксостат назначали в дозе 240 мг (в 2 раза выше максимальной рекомендованной дозы).

Исследование APEX показало статистически достоверное преимущество обоих режимов лечения фебуксостатом 80 мг 1 раз в сутки и фебуксостатом 120 мг 1 раз в сутки 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. таблицу 2 и рис.1).

Исследование FACT: Исследование эффективности фебуксостата с аллопуринол-контролем (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фазы 3 было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым с продолжительностью 52 недели. Всего было рандомизировано 760 пациентов: фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки (n=256), фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки (n=251) или аллопуринол 300 мг 1 раз в сутки (n=253).

30975-2023

Исследование FАСТ показало статистически достоверное преимущество обоих режимов лечения фебуксостатом 80 мг 1 раз в сутки и фебуксостатом 120 мг 1 раз в сутки по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг в снижении и поддержании сывороточной концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

В таблице 2 представлены результаты оценки первичной конечной точки эффективности.

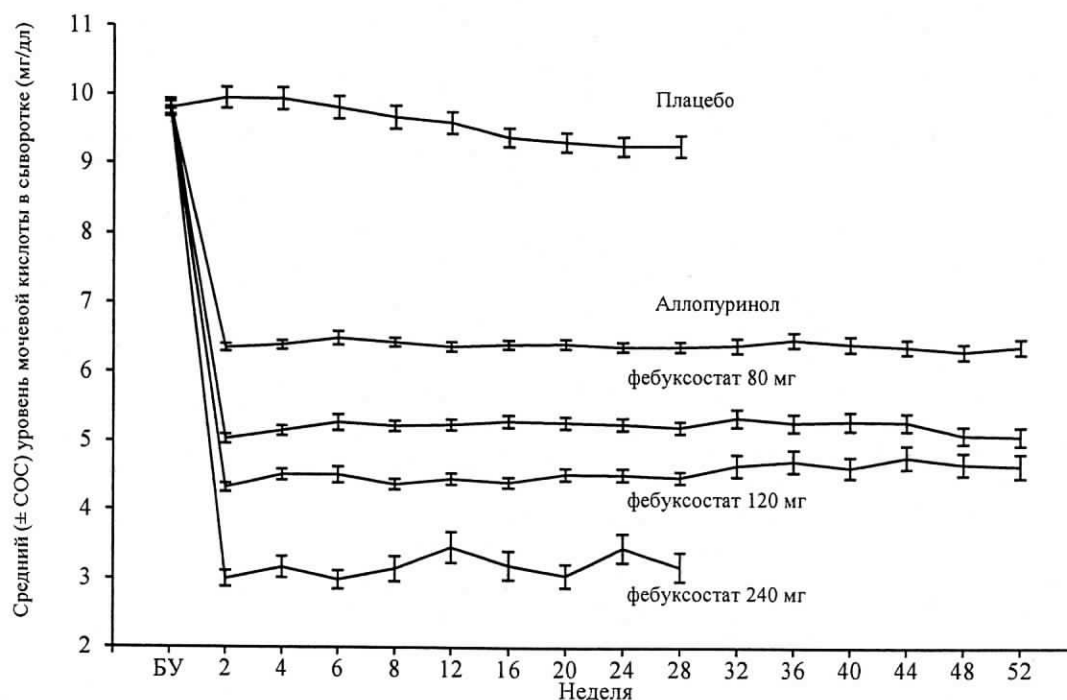
Таблица 2. Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке <6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) в три последних ежемесячных визита

Исследование	Фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки	Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	Аллопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки ¹
АРЕХ (28 недель)	48 %* (n=262)	65 %*.* [#] (n=269)	22 % (n=268)
FАСТ (52 недели)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Объединенные результаты	51 %* (n=517)	63 %*.* [#] (n=519)	22 % (n=519)
¹ результаты у пациентов, получавших 100 мг 1 раз в сутки (n=10: пациенты с исходной сывороточной концентрацией креатинина >1,5 мг/дл и ≤2,0 мг/дл) или 300 мг 1 раз в сутки (n=509), в ходе анализа были объединены.			
* p<0,001 по сравнению с аллопуринолом, [#] p<0,001 по сравнению с дозой 80 мг			

Фебуксостат быстро снижал сывороточную концентрацию мочевой кислоты, причем данный эффект сохранялся на протяжении длительного времени. Снижение концентрации 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 рис.1 показаны средние показатели концентрации мочевой кислоты в сыворотке в зависимости от времени для каждой группы лечения двух основных исследований фазы 3.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рисунок 1. Средние показатели концентрации мочевой кислоты в сыворотке по данным объединенных основных исследований фазы 3.



БУ = базовый уровень; СОС = стандартная ошибка среднего.

Примечание: 509 пациентов получали аллопуринол в дозе 300 мг 1 раз в сутки; 10 пациентов с исходной концентрацией креатинина в сыворотке $>1,5$ мг/дл и $<2,0$ мг/дл получали аллопуринол в дозе 100 мг 1 раз в сутки (10 пациентов из 268 пациентов в исследовании АРЕХ).

Исследование CONFIRMS: Исследование CONFIRMS было рандомизированным, контролируемым исследованием фазы 3, продолжительностью 26 недель, которое проводилось 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: фебуксостат 40 мг 1 раз в сутки ($n=757$), фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки ($n=756$), или аллопуринол 300/200 мг 1 раз в сутки ($n=756$). 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 приступов подагры было обязательным на срок более 26 недель.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3097 Б-2023

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

Первичная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушением функции почек

В исследовании APEx оценивали эффективность фебуксостата 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). Пациентам с нарушением функции почек, рандомизированным в группу аллопуринола, дозу препарата уменьшали до 100 мг 1 раз в сутки. Первичная конечная точка эффективности была достигнута в группах пациентов, получавших фебуксостат, у 44 % пациентов (80 мг 1 раз в сутки), 45 % (120 мг 1 раз в сутки) и 60 % (240 мг 1 раз в сутки) по сравнению с 0 % в группах пациентов, получавших аллопуринол (100 мг 1 раз в сутки) и плацебо.

При этом не было отмечено клинически значимых различий в снижении концентрации мочевой кислоты в сыворотке в зависимости от функции почек (58 % в группе с нормальной функцией почек и 55 % в группе с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести).

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

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 FAST). 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 фебуксостат у 41 % пациентов (80 мг 1 раз в сутки), у 48 % пациентов (120 мг 1 раз в сутки) и у 66 % пациентов (240 мг 1 раз в сутки) по сравнению с 9 % в группе пациентов, получавших аллопуринол 300 мг или 100 мг 1 раз в сутки, и 0 % в группе пациентов, получавших плацебо.

30975-2023

По данным исследования CONFIRMS, доля пациентов с исходной концентрацией мочевой кислоты в сыворотке ≥ 10 мг/дл, достигших первичной конечной точки эффективности (концентрация мочевой кислоты в сыворотке $< 6,0$ мг/дл на последнем визите), составила 27 % (66/249) для пациентов, получавших фебуксостат 40 мг 1 раз в сутки, 49 % (125/254) для пациентов, получавших фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки, и 31 % (72/230) для пациентов, получавших аллопуринол 300 мг или 200 мг 1 раз в сутки.

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

Исследование APEx: В течение 8-недельного профилактического периода большая доля пациентов из группы, принимавшей фебуксостат 120 мг (36 %), нуждалась в терапии приступов подагры по сравнению с пациентами из групп, принимавших фебуксостат 80 мг (28 %), аллопуринол 300 мг (23 %) или плацебо (20 %). Частота приступов подагры повысилась после профилактического периода и в дальнейшем с течением времени постепенно снижалась. От 46 % до 55 % пациентов получали лечение по поводу приступов подагры с 8-ой по 28-ю неделю. Приступы подагры, возникшие в течение последних четырех недель исследования (24-28 недели), наблюдались у 15 % пациентов (фебуксостат 80 мг, 120 мг), 14 % пациентов (аллопуринол 300 мг) и 20 % пациентов (плацебо).

Исследование FAcT: В течение 8-недельного профилактического периода большая доля пациентов из группы, принимавшей фебуксостат 120 мг (36 %), нуждалась в терапии приступов подагры по сравнению с пациентами из групп, принимавших фебуксостат 80 мг (22 %) и аллопуринол 300 мг (21 %). После 8-недельного профилактического периода частота приступов подагры повысилась и затем постепенно снизилась с течением времени (64 % и 70 % пациентов получали лечение по поводу приступов подагры с 8 по 52 неделю). Приступы подагры в течение последних 4-х недель исследования (49-52 недели) наблюдались у 6-8 % пациентов (фебуксостат 80 мг, 120 мг) и у 11 % пациентов (аллопуринол 300 мг).

Доля пациентов, нуждавшихся в лечении острого приступа подагры (исследования APEx и FAcT), была 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 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 была более 6,0 мг/дл.

Во время исследования CONFIRMS процентная доля пациентов, которые нуждались в лечении острого приступа подагры (с первого дня по шестой месяц), составила 31 % и 25 % в группах, принимавших, соответственно, фебуксостат 80 мг и аллопуринол. Различий в соотношении пациентов, которые нуждались в лечении острого приступа 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, которые принимали фебуксостат в дозе 80 мг 1 раз в сутки (n=649), фебуксостат в дозе 120 мг один раз в сутки (n=292) или аллопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки (n=145). У около 69 % пациентов коррекция терапии для достижения окончательного стабильного лечения не потребовалась. Пациенты, у которых уровни концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови при 3-кратном последовательном измерении составляли >6,0 мг/дл, были исключены из исследования.

Показатели уровня концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови с течением времени не изменились (например, у 91 % и 93 % пациентов, изначально принимавших фебуксостат в дозах, соответственно, 80 мг и 120 мг, уровни концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови составляли менее 6,0 мг/дл на 36 месяце).

По данным трехлетнего наблюдения у менее чем 4 % пациентов, которые нуждались в лечении острого приступа подагры, имело место снижение частоты приступов подагры на 16-24 месяце и 30-36 месяце (т.е., более чем у 96 % пациентов необходимость в лечении приступов подагры отсутствовала). У 46 % и 38 % пациентов, постоянно принимавших фебуксостат в дозах 80 мг или 120 мг 1 раз в сутки, соответственно, к заключительному визиту было отмечено полное исчезновение первичного пальпируемого тофуса.

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-00-004. Были включены 116 пациентов, получавших изначально фебуксостат 80 мг

3097 Б-2023

1 раз в сутки. У 62 % пациентов для поддержания целевого уровня концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови ниже 6,0 мг/дл коррекции дозы не требовалось, а 38 % пациентов нуждались в коррекции дозы для достижения целевого уровня.

Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) на момент заключительного визита составила более 80 % (81-100 %) при применении каждой из исследованных доз фебуксостата.

В фазе 3 клинических исследований у пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались незначительные изменения показателей функции печени (5,0 %). Частота возникновения данных изменений была сходна с таковой для аллопуринола (4,2 %) (см. раздел 4.4). В долгосрочных открытых расширенных исследованиях у пациентов, получавших фебуксостат (5,5 %) или аллопуринол (5,8 %) в течение длительного времени, отмечалось повышение уровня ТТГ (>5,5 мкМЕ/мл) (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 серьезными 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 мочевой кислоты 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 исследовании CARES было время первого возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE – major adverse cardiovascular events), включавших инфаркт миокарда без летального исхода, инсульт без летального исхода, смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми патологиями, и нестабильную стенокардию с неотложной коронарной реваскуляризацией.

3097 Б-2023

Анализ конечных точек (первичных и вторичных) осуществлялся с использованием ИТТ-анализа (intention-to-treat analysis), включавшего всех пациентов, которые были рандомизированы и получили, как минимум, одну дозу препарата в режиме двойного слепого приема.

В целом 56,6 % пациентов прекратили участие в исследовании досрочно, а 45 % пациентов не выполнили все необходимые в рамках исследования визиты.

В общей сложности 6190 пациентов находились под наблюдением в среднем 32 месяца, средняя продолжительность лечения составила 728 дней для пациентов, получавших фебуксостат ($n=3098$), и 719 дней для пациентов, получавших аллопуринол ($n=3092$).

В качестве первичной конечной точки явления МАСЕ наблюдались с одинаковой частотой в группах лечения фебуксостатом (10,8 % пациентов) и аллопуринолом (10,4 % пациентов) (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,89-1,21).

При анализе отдельных событий, относящихся к МАСЕ, частота смертности по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями была выше при применении фебуксостата (4,3 % пациентов), чем при применении аллопуринола (3,2 % пациентов). Частота других событий, относящихся к МАСЕ, была сходной в группах, получавших фебуксостат и аллопуринол, например, 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 неотложная 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 % против 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, была сопоставима для фебуксостата и аллопуринола.

Исследование FAST являлось проспективным рандомизированным открытым слепым исследованием с конечной точкой, в котором оценивали сердечно-сосудистый профиль безопасности фебуксостата по сравнению с аллопуринолом у пациентов с хронической гиперурикемией (при состояниях,

3097 Б-2023

сопровождающихся отложением кристаллов уратов) и сердечно-сосудистыми факторами риска (пациенты в возрасте ≥ 60 лет и как минимум с одним сердечно-сосудистым фактором риска). В исследование были включены пациенты, ранее получавшие аллопуринол, у которых допускалась коррекция дозы в соответствии с клиническим заключением и рекомендациями Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). По окончании подготовительной фазы, пациенты с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке $< 0,36$ ммоль/л (< 6 мг/дл) или принимающие максимально переносимую или рекомендованную дозу аллопуринола, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения фебуксостатом или аллопуринолом. Первичной конечной точкой исследования FAST было время первого возникновения любого события, включенного в комбинированную конечную точку ГСААТ (определение конечных точек в группе по совместному анализу антитромбоцитарной терапии), включая: госпитализацию по поводу инфаркта миокарда без летального исхода/острый коронарный синдром (ОКС), подтвержденный биомаркером; инсульт без летального исхода; смерть от сердечно-сосудистого заболевания. Первичный анализ осуществлялся с использованием ОТ-анализа (on-treatment analysis), включавший всех пациентов, полностью завершивших исследование.

Всего было рандомизировано 6128 пациентов: фебуксостат ($n=3063$) и аллопуринол ($n=3065$).

В первичном ОТ-анализе фебуксостат не уступал аллопуринолу по частоте возникновения первичной конечной точки: 172 пациента (1,72/100 пациенто-лет), получавших фебуксостат, по сравнению с 241 пациентом (2,05/100 пациенто-лет), получавшим аллопуринол (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,70-1,03; $p<0,001$). ОТ-анализ для первичной точки в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда, инсультом или ОКС в анамнезе не показал существенной разницы между группами лечения: в группе фебуксостата было 65 (9,5 %) пациентов с событиями и в группе аллопуринола – 83 (11,8 %) пациентов (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,74-1,42; $p=0,202$).

Лечение фебуксостатом не было связано с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или от всех причин в целом или в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда, инсультом или ОКС в анамнезе. В целом, в группе фебуксостата наблюдалось меньше смертей (62 случая от сердечно-сосудистых заболеваний и 108 от всех причин), чем в группе аллопуринола (82 случая от сердечно-сосудистых заболеваний и 174 от всех причин).

Фебуксостат более эффективно снижал уровень мочевой кислоты по сравнению с аллопуринолом.

3097 Б - 2023

Синдром распада опухоли

Эффективность и безопасность применения фебуксостата при профилактике и лечении синдрома распада опухоли оценивали в исследовании FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат продемонстрировал лучшее и более быстрое действие в отношении снижения уровня уратов в сравнении с аллопуринолом.

FLORENCE представляло собой рандомизированное (1:1), двойное слепое, опорное исследование фазы 3, проведенное для сравнения фебуксостата 120 мг 1 раз в сутки и аллопуринола 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. Выбранные пациенты должны были являться кандидатами для лечения аллопуринолом или не иметь доступа к расбуриказе. Первичные конечные точки представляли собой площадь под кривой мочевой кислоты в сыворотке ($AUC\ sUA_{1-8}$) 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 у которых имелась средняя/высокая степень риска развития синдрома распада опухоли. Среднее значение $AUC\ sUA_{1-8}$ (мг $\times$ ч/дл) было значительно ниже при приеме фебуксостата ($514,0 \pm 225,71$ по сравнению с $708,0 \pm 234,42$; среднее наименьших квадратов для разности: $-196,794$ [95 % ДИ $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Кроме того, средний уровень мочевой кислоты в сыворотке был значительно ниже при приеме фебуксостата, начиная с первых 24 часов лечения и в любой последующий момент времени. Статистически значимого различия по среднему содержанию креатинина в сыворотке (%) между фебуксостатом 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 % ДИ $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). При оценке вторичных конечных точек частота развития синдрома распада опухоли при применении фебуксостата и аллопуринола статистически не различалась ни по критериям лабораторной диагностики (8,1 % и 9,2 % для фебуксостата и аллопуринола соответственно; ОР 0,875; [95 % ДИ 0,4408; 1,7369]; $p = 0,8488$), ни по клиническим критериям (1,7 % и 1,2 % для фебуксостата и аллопуринола соответственно; ОР 0,994; [95 % ДИ 0,9691; 1,0199]; $p = 1,0000$). Частота всех признаков и симптомов, возникших во время лечения, а также нежелательных реакций составила 67,6 % в сравнении с 64,7 % и 6,4 % в сравнении с 6,4 % для фебуксостата и аллопуринола соответственно. В исследовании FLORENCE у пациентов, у которых планировалось

3097 Б - 2023

применение аллопуринола, фебуксостат продемонстрировал лучшее и более быстрое действие в отношении снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке по сравнению с аллопуринолом. Никаких данных в отношении сравнения фебуксостата и расбуриказы в настоящее время не имеется.

Эффективность и безопасность фебуксостата не были установлены у пациентов с острым тяжелым синдромом распада опухоли, например, у пациентов, у которых другие виды терапии для снижения уровня уратов не действует.

5.2 Фармакокинетические свойства

У здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) 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 многократном приеме фебуксостата внутрь в дозах 10 мг-240 мг каждые 24 ч кумуляции не отмечалось. 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 фебуксостат в дозах 40-240 мг 1 раз в сутки. В целом, полученные значения фармакокинетических параметров были сходны с таковыми у здоровых добровольцев, что позволяет считать данные исследований фармакокинетики/фармакодинамики с участием здоровых добровольцев репрезентативными в отношении популяции пациентов с подагрой.

Абсорбция

После приема внутрь фебуксостат быстро ($T_{\max}$ 1,0-1,5 ч) и хорошо (не менее 84 %) всасывается. При однократном или многократном приеме фебуксостата внутрь в дозе 80 мг или 120 мг один раз в сутки, $C_{\max}$ составляет примерно 2,8-3,2 мкг/мл и 5,0-5,3 мкг/мл соответственно. Абсолютная биодоступность фебуксостата в форме таблеток не изучалась.

При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозе 80 мг один раз в сутки или однократном приеме в дозе 120 мг в сочетании с жирной пищей, $C_{\max}$ фебуксостата 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 (исследовалось

3097 Б-2023

при многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг), в связи с этим фебуксостат 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 мг до 300 мг. Степень связывания с белками плазмы (главным образом, с альбумином) достигает 99,2 % и не изменяется при увеличении дозы от 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов степень связывания с белками плазмы варьирует от 82 % до 91 %.

Биотрансформация

Фебуксостат подвергается активному метаболизму путем конъюгации с участием ферментов системы уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохрома P450 (CYP). Выявлено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита фебуксостата; три из них были выделены из плазмы крови 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, УГТ 1A8 и УГТ 1A9.

Элиминация

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

Характеристики отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозе 80 мг у пациентов 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

3097Б-2023

приблизительно в 1,8 раз от 7,5 мкг·ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 13,2 мкг·ч/мл у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Значения $C_{\max}$ и AUC активных метаболитов возрастали в 2 и 4 раза соответственно. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

Нарушение функции печени

При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозе 80 мг у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести $C_{\max}$ и AUC фебуксостата и его метаболитов существенно не отличались от значений у пациентов с нормальной функцией печени. Исследования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились.

Возраст

При многократном приеме фебуксостата 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 фебуксостата 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 для обеих групп. В связи с этим коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Описанные эффекты фебуксостата наблюдались в доклинических исследованиях при экспозиции, во много раз превышающей максимальную экспозицию 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 % от ранее назначенной дозы или ниже для того, чтобы избежать возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.4 и 4.5).

Канцерогенез, мутагенез, нарушения фертильности

3097 Б-2023

Статистически достоверное повышение частоты опухолей мочевого пузыря (переходноклеточная папиллома и карцинома) отмечалось только у самцов крыс в группе максимальной дозы (приблизительно в 11 раз превышавшей экспозицию у человека) и было связано с отложением ксантиновых кристаллов. Достоверного повышения частоты развития других опухолей в исследованиях на самцах и самках мышей и крыс не выявлено. Отмеченные изменения рассматривались как проявление особенностей метаболизма пуринов и состава мочи и клинического значения не имели. В стандартных исследованиях на генотоксичность не было отмечено биологически значимых генотоксических эффектов фебуксостата.

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

Данных о нарушении фертильности, тератогенных эффектах или вредном влиянии на плод не получено. При экспозиции, в 4,3 раза превышавшей рекомендованную для человека, у крыс наблюдалось усиление токсичности для матери с последующим уменьшением показателя отлучения от груди и замедлением развития потомства. В исследованиях на беременных крысах при экспозиции, в 4,3 раза превышавшей рекомендованную для человека, и на беременных кроликах при экспозиции, в 13 раз превышавшей рекомендованную для человека, тератогенных эффектов препарата отмечено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ:

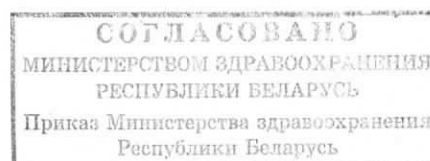
лактоза моногидрат,
кроскармеллоза натрия,
гидроксипропилцеллюлоза,
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный,
целлюлоза микрокристаллическая,
оболочка Опадрай желтый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, железа оксид желтый (E172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.



6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

НД РБ

3097Б-2023

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «АмантисМед»,

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

