

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фебуксостат Канон 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фебуксостат Канон 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фебуксостат

Фебуксостат Канон 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг фебуксостата

Фебуксостат Канон 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120 мг фебуксостата

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фебуксостат Канон 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой жёлтого цвета.

На поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

Фебуксостат Канон 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой жёлтого цвета.

На поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Фебуксостат Канон показан для применения у взрослых в возрасте от 18 лет 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 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

Подагра.

Доза препарата Фебуксостат Канон составляет 80 мг один раз в сутки. В том случае, если

концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови через 2-4 недели превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л), доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Снижений концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне применения препарата Фебуксостат Канон происходит достаточно быстро, в связи с чем, повторное изменение концентрации мочевой кислоты можно проводить через 2 недели. 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 (см. раздел 4.4).

Синдром распада опухоли.

Доза препарата Фебуксостат Канон составляет 120 мг один раз в сутки. Следует начинать прием препарата за два дня до начала цитостатической терапии и продолжать не менее 7 дней. Однако продолжительность применения может быть увеличена до 9 дней в зависимости от длительности курса химиотерапии в соответствии с клиническим обоснованием.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции печени

Подагра

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.

Синдром распада опухоли

В зависимости от функции печени коррекция дозы препарата Фебуксостат Канон не требовалась (в клиническое исследование не включались пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени).

Применение препарата Фебуксостат Канон у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью: 10-15 баллов) не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени коррекции дозы не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) эффективность и безопасность препарата изучены недостаточно (см. раздел 5.2).

Дети

Фебуксостат Канон противопоказан у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет. Эффективность и безопасность не изучалась. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Фебуксостат Канон принимают один раз в сутки независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Лечение хронической гиперурикемии

Применение фебуксостата у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия) следует избегать, за исключением случаев отсутствия альтернативного лечения.

Более высокая частота сердечно-сосудистых событий (конечные точки, определенные группой по исследованию антитромбоцитарной терапии (АТСР), включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) наблюдалась в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола (1.3 против 0,3 случая на 100 пациентов/лет), но в исследовании CONFIRMS таких различий не наблюдалось (см. раздел 5.1). Частота, сообщенных исследователями сердечно-сосудистых событий АРТС в комбинированных клинических исследованиях 3 фазы (АРЕХ, FАСТ и CONFIRMS) составила 0.7 против 0.6 событий на 100 пациентов/лет. В долгосрочных дополнительных исследованиях количество событий АРТС составило 1.2 и 0.6 на 100 пациентов/лет для фебуксостата и аллопуринола, соответственно. Статистически значимых различий не выявлено, причинно-следственная связь с фебуксостатом не установлена. Выявленными факторами риска у этих пациентов было наличие в анамнезе атеросклероза и/или инфаркта миокарда или застойной сердечной недостаточности.

Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском синдрома распада опухоли

Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие фебуксостат, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний.

Медикаментозная аллергия/ гиперчувствительность

Редкие сообщения о серьезных аллергических реакциях / реакциях гиперчувствительности, включая угрожающий жизни синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный

некролиз и острую анафилактическую реакцию/шок, были полученные в пострегистрационном периоде применения. В большинстве случаев эти реакции возникали в течение первого месяца терапии фебуксостатом. Некоторые, но не все из этих пациентов сообщили о нарушении функции почек и / или предыдущей гиперчувствительности к аллопуринолу. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), в некоторых случаях были связаны с лихорадкой, нарушением со стороны крови, почечной или печеночной недостаточностью. Пациенты должны быть предупреждены о признаках и симптомах аллергических/гиперчувствительных реакций и тщательно контролировать их возникновение (см. раздел 4.8). Лечение фебуксостатом следует немедленно прекратить, если возникают серьезные аллергические/гиперчувствительные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, поскольку ранняя отмена препарата связана с лучшим прогнозом. Если у пациента развились аллергические реакции/ реакции гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона и острую анафилактическую реакцию / шок, у этого пациента фебуксостат не должен повторно применяться в будущем.

Острый приступ подагры (обострение подагры)

Применение фебуксостата не следует начинать, пока острый приступ подагры полностью не купирован. Вспышки подагры могут возникать во время начала лечения из-за изменения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, что приводит к мобилизации уратов из тканевых отложений (см. разделы 4.8 и 5.1). В начале лечения фебуксостатом для профилактики обострения подагры рекомендуется прием нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или колхицина в течение не менее 6 месяцев (см. раздел 4.2).

В случае обострения подагры во время лечения, прекращать прием фебуксостата не следует. Острый приступ подагры должен купироваться одновременно с проводимым лечением и применительно к конкретному пациенту. Непрерывный прием фебуксостата снижает частоту и интенсивность приступов подагры.

Отложение ксантина

У пациентов, у которых скорость образования уратов повышена значительно (например, при злокачественных опухолях, при синдроме Леша-Нихана), абсолютная концентрация ксантина в моче может в редких случаях повышаться до уровня отложения в мочевыводящих путях. Поскольку отсутствует опыт применения, назначать фебуксостат у пациентов с синдромом Леша-Нихана не рекомендуется.

Меркаптопурин /Азатиоприн

Применение фебуксостата не рекомендуется у пациентов, одновременно получающих препараты меркаптопурина/азатиоприна, поскольку ингибирование ксантиноксидазы

фебуксостатом может вызвать повышение концентрации меркаптопурина/азатиоприна в плазме, что может привести к развитию тяжелых токсических реакций. Изучение межлекарственного взаимодействия у человека не проводилось. В тех случаях, когда комбинации избежать невозможно, рекомендуется снизить дозу меркаптопурина/азатиоприна. На основе моделирования и данных доклинических исследований на крысах, при совместном применении с фебуксостатом дозы меркаптопурина/азатиоприна следует уменьшить до 20 % или менее от ранее назначенной дозы, чтобы избежать возможных гематологических реакций (см. разделы 4.5 и 5.3). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, и доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть скорректирована на основе оценки терапевтического ответа и наступления возможных токсических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

Поскольку не изучалась безопасность применения фебуксостата у пациентов после трансплантации органов, применение фебуксостата у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Теofilлин

Совместное применение фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина в дозе 400 мг у здоровых добровольцев показало отсутствие фармакокинетических взаимодействий (см. раздел 4.5). Фебуксостат в дозе 80 мг можно использовать у пациентов одновременно с теофиллином без риска увеличения уровня теофиллина в плазме. Данные по одновременному применению теофиллина и фебуксостата в дозе 120 мг отсутствуют.

Нарушения функции печени

Во время комбинированных клинических исследований фазы 3 у пациентов, у 5% пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались легкие нарушения функции печени. Рекомендуется проверить функцию печени до начала терапии фебуксостатом и в последующем периодически контролировать, основываясь на клинической оценке (см. раздел 5.1).

Нарушения функции щитовидной железы

Повышение концентрации тиреотропного гормона ($> 5.5 \mu\text{МЕ/мл}$) наблюдалось в расширенных открытых долгосрочных исследованиях фебуксостатом у 5.5 % пациентов.

Необходимо соблюдать осторожность при применении фебуксоста у пациентов с нарушением функции щитовидной железы (см. раздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Препарат Фебуксостат Канон содержит маннитол в связи чем может оказывать слабое слабительное действие.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Меркаптопурин /Азатиоприн

Исходя из влияния фебуксостата на ингибирование ксантиноксидазы одновременное применение с меркаптопурин/азатиоприном не рекомендуется. Ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может вызвать повышение концентрации в плазме этих лекарственных препаратов и вызвать интоксикацию. Исследования взаимодействия фебуксостата с лекарственными средствами (за исключением теофиллина), которые метаболизируются ксантиноксидазой, не проводилось.

На основе моделирования и данных доклинических исследований на крысах, при совместном применении с фебуксостата дозы меркаптопурина/азатиоприна следует уменьшить до 20 % или менее от ранее назначенной дозы, чтобы избежать возможных гематологических реакций (см. разделы 4.4 и 5.3).

Исследований лекарственного взаимодействия фебуксостата с другими цитотоксическими химиотерапевтическими препаратами не проводились. Нет данных относительно безопасности фебуксостата при проведении химиотерапии другими цитотоксическими препаратами.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, и доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть скорректирована на основе оценки терапевтического ответа и наступления возможных токсических эффектов.

Розиглитазон/CYP2C8 субстраты

In vitro фебуксостат является слабым ингибитором CYP2C8. В исследованиях у здоровых добровольцев при одновременном приеме фебуксостата в дозе 120 мг/сут с розиглитазоном в дозе 4 мг/сут однократно не наблюдалось влияния на фармакокинетику розиглитазона и его метаболита N-дисметилрозиглитазоном. Не требуется корректировка дозы при комбинации фебуксостата с розиглитазоном.

Теофиллин

Было проведено исследование лекарственного взаимодействия фебуксостата у здоровых добровольцев, чтобы оценить, может ли ингибирование ксантиноксидазы приводить к увеличению концентрации теофиллина в плазме крови, как это 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 изменения фармакокинетических параметров или профиля безопасности теофиллина не наблюдалось. Таким образом при применении фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина особых мер предосторожности не требуется.

Изучения одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности ферментов уридин-глюкуронозил-трансфераз (УГТ). Лекарственные средства, которые ингибируют глюкуронидацию, такие как НПВП и пробенецид, теоретически могут влиять на элиминацию фебуксостата. У здоровых добровольцев одновременное применение фебуксостата и напроксена по 250 мг 2 раза в сутки вызывало увеличение экспозиции фебуксостата ($C_{\max}$ на 28 %, AUC 41% и $T_{1/2}$ на 26 %). В клинических исследованиях применение напроксена или других НПВП/ингибиторов ЦОГ-2 не было связано с каким-либо клинически значимым увеличением нежелательных явлений.

Фебуксостат можно назначать совместно с напроксеном без корректировки доз.

Индукторы глюкуронизации

Сильные индукторы УГТ ферментов могут привести к усилению метаболизма и снижению эффективности фебуксостата. Поэтому контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке рекомендуется проводить через 1-2 недели после начала лечения сильными индукторами глюкуронидации. И наоборот, прекращение лечения индуктором может привести к повышению плазменной концентрации фебуксостата.

Колхицин / индометацин / гидрохлоротиазид / варфарин

При одновременном применении фебуксостата и колхицина корректировки доз не требуется.

При одновременном применении фебуксостата и гидрохлоротиазида корректировки доз не требуется.

При одновременном применении фебуксостата и варварина корректировки доз не требуется. Прием фебуксостата в дозе 80 мг или 120 мг не влиял на фармакокинетику варварина в исследованиях у здоровых добровольцев.

Также фебуксостат не оказывал влияния на МНО (международное нормализованное отношение) и активность фактора VII при одновременном применении.

Дезипрамин /субстраты изофермента CYP2D6

In vitro фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2D6. В исследованиях у здоровых добровольцев одновременный прием фебуксостата в дозе 120 мг/сут повышал AUC дезипрамина (субстрат изофермента CYP2D6) в среднем на 22%, и оказывал сравнительно слабое ингибирующее действие на изофермент CYP2D6 субстрат *in vivo*. Поэтому не требуется корректировка дозы при одновременном приеме фебуксостата и субстратов изофермента CYP2D6.

Антациды

При одновременном применении с антацидами, содержащих гидроксид магния и гидроксид алюминия, наблюдалось замедление всасывания фебуксостата (приблизительно на 1 час) и уменьшение $C_{\max}$ на 32%, однако AUC фебуксостата существенно не изменялась. Поэтому, фебуксостат может применяться одновременно с антацидными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ограниченные данные о применении фебуксостата в период беременности не демонстрируют какого-либо нежелательного влияния на течение беременности, плод или новорождённого. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на течение беременности, эмбрионального/фетального развития или родов (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека не известен, поэтому применение фебуксостата при беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникает ли фебуксостат в грудное молоко человека. Исследования на животных показали, что фебуксостат проникает в грудное молоко и вызывает нарушение развития грудных детенышей. Риск для грудного ребенка нельзя исключить.

Фертильность

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

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

Сообщалось о появлении сонливости, головокружения, парестезии и нечеткости зрения, и, как следствие, снижение реакции и способности к концентрации внимания при применении фебуксостата. Пациентам при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует убедиться, что Фебуксостат Канон не оказывает отрицательного влияния на работоспособность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) у пациентов с подагрой при

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

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы редкие случаи развития серьезных нежелательных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами.

Принимая во внимания различный характер течения подагры и синдрома распада опухоли, нежелательные реакции при применении фебуксостата при данных нозологиях действия представлены отдельно.

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции приведены ниже в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения по нисходящей частоте возникновения: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая отдельные сообщения.

Таблица 1: Табличное резюме нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Редко</i> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз*
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Редко</i> Анафилактические реакции*, реакции гиперчувствительности к препарату*
Нарушения со стороны эндокринной системы	<i>Нечасто</i> Повышение уровня тиреотропного гормона в плазме крови
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Редко</i> Нечеткость зрения
Нарушения метаболизма и питания	<i>Часто***</i> Приступы подагры <i>Нечасто</i> Сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела <i>Редко</i> Снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия

Психические нарушения	<i>Нечасто</i> Снижение либидо, бессонница <i>Редко</i> Нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто</i> Головная боль <i>Нечасто</i> Головокружение, парестезии, гемипарез, сонливость, изменение вкусового восприятия, гипестезия, гипосмия (ослабление обоняния)
Нарушения со стороны органа слуха	<i>Редко</i> Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	<i>Нечасто</i> Фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, изменения на ЭКГ <i>Редко</i> Внезапная смерть по причине сердечно-сосудистой патологии*
Нарушения со стороны сосудов	<i>Нечасто</i> Гипертензия, «приливы» крови к лицу, ощущение жара, геморрагии (см. раздел Синдром распада опухоли)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Нечасто</i> Диспноэ, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	<i>Часто</i> Диарея**, тошнота <i>Нечасто</i> Боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, запор, учащенный стул, метеоризм, дискомфорт в животе <i>Редко</i> Панкреатит, язвенный стоматит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Часто</i> Нарушения функции печени** <i>Нечасто</i> Холелитиаз <i>Редко</i> Гепатит, желтуха*, поражение печени*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто</i> Сыпь (включая различные виды сыпи, упоминаемые ниже с более низкой частотой) <i>Нечасто</i> Дерматит, крапивница, кожный зуд, изменение цвета кожи, кожные поражения, петехии, макулярная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь <i>Редко</i> Токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса–Джонсона*, ангионевротический отек*, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами*, тяжелые формы генерализованной сыпи*, эритема, эксфолиативная сыпь, фолликулярная сыпь, везикулярная сыпь, пустулярная сыпь, зудящая сыпь*, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь, алопеция, гипергидроз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<i>Нечасто</i> Артралгия, артрит, миалгия, скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, мышечный спазм, мышечное напряжение, бурсит <i>Редко</i> Рабдомиолиз*, скованность суставов, скованность мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Нечасто</i> Почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия <i>Редко</i> Тубулоинтерстициальный нефрит*, императивные позывы на мочеиспускание

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<i>Нечасто</i> Эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>Часто</i> Отеки <i>Нечасто</i> Повышенная утомляемость, боли в грудной клетке, чувство дискомфорта в области грудной клетки <i>Редко</i> Жажда
Лабораторные и инструментальные данные	<i>Нечасто</i> Повышение активности амилазы крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение уровня креатина в плазме крови, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня мочевины в плазме крови, повышение уровня триглицеридов в плазме крови, повышение уровня холестерина в плазме крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышенное содержание калия крови <i>Редко</i> Повышение концентрации глюкозы в крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации креатинфосфокиназы в крови*

* Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационных наблюдениях.

** Возникающие во время лечения неинфекционной диареи и изменения показателей функциональных проб печени в комбинированных исследованиях 3 фазы чаще встречались при одновременном применении с колхицином.

*** См. раздел 5.1 относительно случаев обострения подагры, в отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях фазы 3.

Описание отдельных нежелательных реакций

Имеются редкие сообщения о возникновении тяжелых реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз,

анафилактические реакции и шок.

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз характеризуются появлением прогрессирующей кожной сыпи в виде волдырей на коже или поражения слизистых оболочек, 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 внутренних органов (печени и почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит) (см. раздел 4.4).

Острый приступ подагры (обострение подагры)

Обычно приступы подагры наблюдаются вскоре после начала применения фебуксостата и в течение первых месяцев терапии. В последующем частота острых приступов подагры снижается. Рекомендуется проводить профилактику развития острых приступов подагры (см. разделы 4.2, 4.4).

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 10 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

При передозировке пациентам назначается симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоподагрические препараты. Препараты, угнетающие образование мочевой кислоты. Фебуксостат.

Код АТХ: M04AA03

Механизм действия

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов, образуется в результате каскадных превращений гипоксантин → ксантин → мочевая кислота. Обе реакции катализируются ксантиноксидазой (ХО).

Фебуксостат является производным 2-арилтиазола и представляет собой сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ). Было показано, что фебуксостат активно блокирует и окисленные и редуцированные формы ХО. В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый метаболизм, а именно, гуанин дезаминазу, гипоксантин гуанин фосфорибозилтрансферазу, оротат фосфорибозилтрансферазу, оротидине монофосфат декарбоксилазы или фосфорилазу пуриновых нуклеозидов.

Клиническая эффективность и безопасность

Подагра

Эффективность и безопасность фебуксостата была продемонстрирована в 3 основных клинических исследованиях (два основных исследования APEx и FACT и дополнительное исследование CONFIRMS) с участием 4,101 пациентов с гиперурикемией и подагрой. В каждом исследовании фебуксостат продемонстрировал превосходство по показателям снижения и поддержания уровня мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом.

Исследование APEx: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности фебуксостата по сравнению с аллопуринолом продолжительностью 28 недель. Было рандомизировано 1,072 пациентов в

следующие группы: плацебо (n=134), фебуксостат 80 мг/сут (n=267), фебуксостат 120 мг/сут (n=269), фебуксостат 240 мг/сут (n=134), аллопуринол 300 мг/сут (n=258 с исходным уровнем креатинина ≤ 1.5 мг/дл) или аллопуринол 100 мг/сут (n=10 с исходным уровнем креатинина ≤ 1.5 мг/дл и ≤ 2.0 мг/дл). Исследование APEx показало статистически значимое превосходство применения фебуксостата в дозе 80 мг и 120 мг по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг (n = 258) / 100 мг (n = 10) по показателю снижения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) (см. таблицу 2).

Исследование FACT: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование эффективности фебуксостата по сравнению с применением аллопуринола продолжительностью 52 недели. Было рандомизировано 760 пациентов в следующие группы: фебуксостат 80 мг/сут (n=256), фебуксостат 120 мг/сут (n=251), аллопуринол 300 мг/сут (n=253).

Исследование FACT показало статистически значимое превосходство применения фебуксостата в дозе 80 мг и 120 мг по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг (n = 258) / 100 мг (n = 10) по показателю снижения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В таблице 2 отражены обобщенные результаты достижения пациентами первичной конечной точки эффективности.

Табл. 2 Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови < 6.0 мг/дл (357 мкмоль/л) по результатам 3-х последних ежемесячных визитов

Исследование	фебуксостат 80 мг/сут	фебуксостат 120 мг/сут	аллопуринол 300/100 мг/сут ¹
APEx (28 недель)	48 %* (n=262)	65 % *, # (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 недель)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Всего	51 %* (n=517)	63 %*, # (n=519)	22 % (n=519)
¹ результаты пациентов, получавших 100 мг/сут (n=10: пациенты с исходным уровнем креатинина > 1.5 мг/дл и ≤ 2.0 мг/дл) или 300 мг/сут (n=509) были объединены.			
* p < 0.001 по сравнению с аллопуринолом, # p < 0.001 по сравнению с 80 мг			

Было продемонстрировано, что применение фебуксостата приводит к быстрому снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови; данный эффект сохраняется на протяжении длительного времени. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови < 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) наблюдалось уже на 2-й неделе применения фебуксостата.

Исследование CONFIRMS: рандомизированное, контролируемое исследование

эффективности и безопасности фебуксостата в дозе 40 мг/сут и 80 мг/сут в сравнении с аллопуринолом в дозе 300 мг/сут или 200 мг/сут у пациентов с подагрой и гиперуриемией длительностью 26 недель. Было рандомизировано 2,269 пациентов в следующие группы: фебуксостат 40 мг/сут (n=757), фебуксостат 80 мг/сут (n=756), аллопуринол 300/200 мг/сут (n=756). По крайней мере 65% пациентов имели умеренную почечную недостаточность (клиренс креатинина 30-89 мл/мин).

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

Первичная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушением функции почек

В исследовании APEx эффективность оценивалось у 40 пациентов с нарушениями функции почек (исходный уровень креатинина > 1.5 мг/дл и ≤ 2.0 мг/дл). Пациенты, рандомизированные в группу аллопуринола, получали дозу 100 мг/сут.

В группе фебуксостата первичной конечной точки эффективности достигли 44 % (80 мг/сут), 45 % (120 мг/сут) и 60% (240 мг/сут) пациентов по сравнению с 0% в группах аллопуринола 100 мг/сут и плацебо.

Анализ результатов исследования CONFIRMS у пациентов с подагрой и почечной недостаточностью был проспективно определен в исследовании CONFIRMS и показал, что фебуксостат был значительно более эффективен в снижении уровня мочевины в сыворотке крови до < 6 мг/дл по сравнению с аллопуринолом 300 мг/200 мг у пациентов с подагрой с легкой и умеренной почечной недостаточностью (65% пациентов).

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

Приблизительно у 40% пациентов (в сумме в исследованиях APEx и FACT) исходный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (sUA) составлял ≥ 10 мг/дл. В этой подгруппе фебуксостат достиг первичной конечной точки эффективности (sUA $< 6,0$ мг/дл на последних 3 визитах) у 41 % (80 мг/сут), 48 % (120 мг/сут) и 66 % (240 мг/сут) пациентов по сравнению с 9% в группе аллопуринола 300 мг / 100 мг/сут и 0% в группах плацебо.

В исследовании CONFIRMS доля пациентов, достигших первичной конечной точки эффективности (уровень мочевой кислоты в крови $< 6,0$ мг/дл при заключительном визите) для пациентов с базовым уровнем мочевой кислоты в крови ≥ 10 мг/дл в группе фебуксостата в дозе 40 мг/сут составила 27 % (66/249), в группе фебуксостата 80 мг/сут - 49 % (125/254) и в группе аллопуринола 300 мг/200 мг/сут - 31 % (72/230), соответственно.

Клинические исходы: доля пациентов, нуждающихся в лечении обострений подагры
Исследование APEx: в течение 8-недельного профилактического периода большая доля

пациентов в группе лечения фебуксостатом 120 мг (36 %) требовала лечения обострения подагры по сравнению с группой пациентов, фебуксостатом 80 мг (28 %), аллопуринолом 300 мг (23 %) и плацебо (20 %). Частота развития обострений подагры увеличилась после профилактического периода и постепенно уменьшались с течением времени. От 46% до 55% пациентов получали лечение по поводу обострений подагры на 8-й и 28-й неделе. Приступы подагры в течение последних 4 недель исследования (24-28 недель) наблюдались со следующей частотой: у 15% (фебуксостат 80, 120 мг), 14% (аллопуринол 300 мг) и 20% (плацебо) пациентов.

Исследование FАСТ: в течение 8-недельного профилактического периода лечения большая доля пациентов в группе фебуксостата 120 мг (36 %) требовала лечения обострений подагры по сравнению с группами фебуксостата 80 мг (22 %) и аллопуринола 300 мг (21%). После 8-недельного профилактического периода частота приступов увеличивалась и постепенно уменьшалась с течением времени (64% и 70% пациентов получали лечение от острых приступов подагры с 8-52 недели). Приступы подагры в течение последних 4 недель исследования (49-52 недели) наблюдались у 6-8% (фебуксостат 80 мг, 120 мг) и 11% (аллопуринол 300 мг) пациентов.

Доля пациентов, нуждающихся в лечении приступов подагры (всего в исследованиях АРЕХ и FАСТ) была ниже в группах, пациенты которых достигли среднего уровня концентрации мочевой кислоты в крови $< 6,0$ мг/дл, $< 5,0$ мг/дл или $< 4,0$ мг/дл по сравнению с группой пациентов, которые достигли среднего уровня мочевой кислоты в крови $< 6,0$ мг/дл в течение последних 32 недель лечения (неделя 20-24 и неделя 40-52).

В исследовании CONFIRMS доля пациентов, которым потребовалось лечение острых приступов подагры (с 1 дня исследования - 6 месяцев) составила 31% и 25% в группе фебуксостата 80 мг/сут и аллопуринола соответственно.

Между группами пациентов, получавших фебуксостат в дозах 80 мг и 40 мг не наблюдалось различий в доле пациентов, нуждающихся в лечении по поводу острых приступов подагры.

Долгосрочные, открытые расширенные исследования

Исследование EXCEL (C02-021): рандомизированное, открытое, мультицентровое, сравнительное исследование эффективности и безопасности применения фебуксостата по сравнению с аллопуринолом проводилось в течение 3-х лет с участием пациентов, принимавших участие в исследованиях АРЕХ или FАСТ. Всего в исследование включено 1,086 пациентов, распределенных в разные группы: фебуксостат 80 мг/сут (n=649), фебуксостат 120 мг/сут (n=292) и аллопуринол 300/100 мг/сут (n=145). Примерно у 69 % не требовалось изменения терапии. Данные за 3 года исследования показали снижение частоты острых приступов подагры: острые приступы подагры наблюдались менее чем у

4% пациентов (т. е. более 96% пациентов не нуждались в лечении по поводу острых приступов подагры) на 16-24-м месяце и на 30-36-м месяце.

У 46% и 38% пациентов из группы фебуксостата 80 или 120 мг/сут, соответственно, наблюдалось полное разрешение исходного уровня пальпируемого тофуса к финальному визиту.

Исследование 2 фазы FOCUS (TMX-01-005) длительностью 5 лет: открытое, мультицентровое исследование эффективности и безопасности для пациентов, ранее участвовавших в 4-х недельном двойном слепом исследовании фебуксостата TMX-00-004. 116 пациентов получали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут. Доля пациентов с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови $< 6,0$ мг/дл (357 мкмоль / л) на заключительном визите превышала 80 % (81-100 %) на фоне применения фебуксостата.

Во время клинических исследований 3 фазы у пациентов, получавших фебуксостат (5,0%), наблюдались нарушения функции печени легкой степени, что было сопоставимо с таковыми показателями в группе аллопуринола (4,2%) (см. раздел 4.4). Повышенные значения ТТГ ($> 5,5$ μ МЕ/мл) наблюдались у пациентов при длительном лечении фебуксостатом (5,5 %) и у пациентов из группы аллопуринола (5,8 %) в долгосрочных открытых исследованиях (см. раздел 4.4).

Пострегистрационные исследования

Исследование CARES представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности, в котором сравнивались исходы сердечно-сосудистых заболеваний при применении фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, коронарную или церебральную реваскуляризацию, инсульт, транзиторные ишемические атаки, заболевания периферических сосудов или сахарный диабет с признаками микрососудистого или макрососудистого поражения. Для достижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг / дл доза фебуксостата титровалась с 40 мг до 80 мг (независимо от функции почек), а доза аллопуринола титровалась с шагом 100 мг с 300 до 600 мг у пациентов с нормальной функцией почек с легкой почечной недостаточности от 200 до 400 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Первичной конечной точкой в исследовании CARES было время до первого появления MACE (комбинированная конечная точка основных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт)), сочетания нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и нестабильной стенокардии с неотложной коронарной

реваскуляризацией.

56,6% пациентов преждевременно прекратили лечение в рамках исследования, а 45% пациентов не завершили все визиты в рамках исследования. 6 190 пациентов наблюдались в течение в среднем 32 месяцев, а средняя продолжительность лечения составила 728 дней для пациентов в группе фебуксостата (n=3098) и 719 дней в группе аллопуринола (n=3092). Первичная конечная точка МАСЕ наблюдалась с одинаковой частотой в группах лечения фебуксостатом и аллопуринолом (10,8% против 10,4% пациентов, соответственно; отношение рисков [ОР] 1,03; двусторонний повторный 95% доверительный интервал [ДИ] 0,87-1,23). При анализе отдельных компонентов МАСЕ частота смертей от сердечно-сосудистых заболеваний была выше при приеме фебуксостата, чем аллопуринола (4,3% против 3,2% пациентов; ОР 1,34; 95% ДИ 1,03-1,73). Частота других событий МАСЕ была аналогичной в группах фебуксостата и аллопуринола и наблюдалась со следующей частотой: нефатальный инфаркт миокарда (3,6% против 3,8% пациентов; ОР 0,93; 95 % ДИ 0,72-1,21), нефатальный инсульт (2,3% против 2,3% пациентов; ОР 1,01; 95% ДИ 0,73-1,41) и срочная реваскуляризация из-за 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 приеме фебуксостата, чем 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 от сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе (см. раздел 4.4).

Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, аритмий, не связанных с ишемией, венозных тромбозмболических событий и госпитализаций по поводу транзиторных ишемических атак, были сопоставимы для фебуксостата и аллопуринола.

Синдром лизиса опухоли

Эффективность и безопасность фебуксостата в профилактике и лечении синдрома лизиса опухоли оценивалась в исследовании FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат продемонстрировал более выраженное и быстрое снижение уровня мочевой кислоты по сравнению с аллопуринолом.

FLORENCE - рандомизированное (1:1), двойное слепое клиническое исследование III фазы, в котором сравнивали применение фебуксостата 120 мг один раз в сутки с аллопуринолом 200-600 мг в сутки (средняя суточная доза аллопуринола [$\pm$ стандартное отклонение]: 349,7 $\pm$ 112,90 мг) по показателю контроля уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Первичными конечными точками были площадь мочевой кислоты в сыворотке под кривой (AUC sUA1-8) и изменение уровня креатинина в сыворотке (sC) как от исходного уровня до дня 8.

В исследование включено 346 пациентов с гематологическими злокачественными

новообразованиями, проходящих химиотерапию, и с промежуточным / высоким риском синдрома лизиса опухоли. Среднее значение AUC sUA1-8 (мг ч/дл) было значительно ниже при приеме фебуксостата ($514,0 \pm 225,71$ против $708,0 \pm 234,42$). Кроме того, средний уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был значительно ниже при приеме фебуксостата с первых 24 часов лечения и в течении всего дальнейшего периода лечения. Не выявлено существенных отличий между применением фебуксостата и аллопуринола по среднему значению концентрации креатинина в плазме крови (%). Не было обнаружено значительных различий в частоте лабораторных показателей развития синдрома лизиса опухоли (8,1% и 9,2% в группах фебуксостата и аллопуринола, соответственно; ни клинических показателей развития синдрома лизиса опухоли (1,7% и 1,2% в группах фебуксостата и аллопуринола, соответственно). Частота появления общих признаков и симптомов, возникающих в связи с лечением, и побочных реакций на применение препаратов составила 67,6% против 64,7% и 6,4% против 6,4% при приеме фебуксостата и аллопуринола соответственно. В исследовании FLORENCE фебуксостат продемонстрировал лучший контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Кажущийся средний период полувыведения фебуксостата ($T_{1/2}$) составляет около 5 - 8 ч. При многократном приеме фебуксостата внутрь в дозах 10 мг - 240 мг каждые 24 ч кумуляции не отмечалось.

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 ($T_{\max}$ - 1,0-1,5 ч) и хорошо (не менее 84% от принятой дозы) всасывается. После однократного или многократного приема внутрь фебуксостата в дозе 80 мг или 120 мг один раз в сутки максимальная концентрация фебуксостата в плазме крови ($C_{\max}$) 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 одновременно с приемом жирной пищи, $C_{\max}$

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 плазме крови (при многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг), в связи с этим фебуксостат можно принимать независимо от приема пищи.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

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.

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%.

Метаболизм

Фебуксостат метаболизируется путем конъюгации с участием уридин дифосфат глюкуронилтрансферазы (УДФГГ) 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 UGT 1A1, UGT 1A8 и UGT 1A9.

Выведение

Фебуксостат выводится из организма через кишечник и почки.

После приема внутрь 80 мг фебуксостата, меченого радиоизотопом ^{14}C , приблизительно 49% дозы выводится через почки: в неизмененном виде - около 3%, в виде ацилглюкуронида - 30%, в виде окисленных метаболитов и их конъюгатов - 13 %, в виде других метаболитов - 3%.

Приблизительно 45% дозы фебуксостата выводится через кишечник: в виде неизмененного фебуксостата - 12%, ацилглюкуронида - 1%, окисленных метаболитов и их конъюгатов - 25%, других метаболитов - 7%.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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 с нормальной функцией почек не изменялась. Среднее общее значение AUC фебуксостата повышалось 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 тяжелой почечной недостаточностью. Значения $C_{\max}$ 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 печеночной недостаточностью

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 с добровольцами с нормальной функцией печени. Исследований у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью (10-15 баллов)) не проводилось.

Пожилые возраст

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. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях значительные изменения, как правило, наблюдались при воздействии препарата в концентрациях, превышающих максимальные допустимые для человека.

Фармакокинетическое моделирование и имитация данных на крысах показывают, что при совместном применении с фебуксостатом клиническая доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть снижена до 20% или менее от ранее назначенной дозы во избежание возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.4 и 4.5).

Канцерогенность, мутагенность, влияние на фертильность

У самцов крыс отмечено статистически значимое повышение частоты опухолей мочевого пузыря (переходноклеточная папиллома и карцинома) только в ассоциации с ксантиновыми камнями в группе применения высоких доз фебуксостата, примерно в 11 раз превышающих рекомендованные дозы для человека. У самцов и самок мышей и крыс не наблюдалось значительного повышения частоты опухолей любого другого типа. Эти результаты являются следствием специфичности пуринового обмена и состава мочи и не являются клинически значимыми.

Стандартные исследования генотоксичности фебуксостата не выявили биологически значимых генотоксических эффектов.

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

Не было никаких доказательств нарушения фертильности, тератогенных эффектов или вреда для плода при применении фебуксостата. Наблюдалось развитие токсических эффектов у самок крыс и снижение количества крысят в помете при приеме доз в 4,3 раза превышающих дозы, рекомендованные для человека. Исследования тератогенности фебуксостата в дозах, в 4,3 раза превышающих дозы, рекомендованные для человека, проведенные на беременных самках крыс не выявили тератогенных эффектов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

- кремния диоксид коллоидный;
- кроскармеллоза натрия;
- магния стеарат;
- макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000);
- маннитол;
- повидон К-30;
- целлюлоза микрокристаллическая (тип 101);

Пленочная оболочка:

Опадрай 85F32410 желтый в том числе:

- поливиниловый спирт;
- макрогол (полиэтиленгликоль);
- тальк;
- титана диоксид;

— краситель железа оксид желтый.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 80 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ или ПВХ/ПХТФЭ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 56, 60, 84 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена низкого давления или (25 % полиэтилена низкого давления+75 % полиэтилена высокого давления) или полипропилена.

По 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в пачку из картона.

Дозировка 120 мг. По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ или ПВХ/ПХТФЭ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 56, 60, 84 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена низкого давления или (25 % полиэтилена низкого давления+75 % полиэтилена высокого давления) или полипропилена.

По 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в пачку 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003478)-(ПГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23 октября 2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фебуксостат Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>