

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг****АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг****(МНН: ФЕБУКСОСТАТ)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг, способів їхньої мінімізації, а також способи отримання додаткової інформації про ризики цих лікарських засобів та невизначеності (відсутня інформація).

Інструкція для медичного застосування лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг, та упаковки, надають важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід їх застосовувати.

Інформацію, наведену у ПУР, слід сприймати в контексті усієї наявної інформації, включно зі звітом з оцінки та його короткого викладення мовою, зрозумілою для пацієнтів, які є складовими Європейського звіту з оцінки (EPAR).

Інформація щодо нових важливих проблем або зміни вже ідентифікованих проблем буде включена до нових редакцій ПУР для лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ПРИЗНАЧЕНИЙ

Аденурік призначений до застосування в зв'язку з хронічною гіперурикемією у випадках, коли відкладення уратів вже відбулось (включно з наявністю в анамнезі або наразі подагричних відкладень у суглобах та / або подагричного артрити), та для попередження або лікування в зв'язку з гіперурикемією у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію в зв'язку зі злоякісними захворюваннями крові, з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП) (повні показання до застосування наведені в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів). Лікарські засоби містять фебуксостат як діючу речовину, препарати виготовляють у лікарській формі для перорального прийому (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг та 120 мг).

Подальша інформація щодо оцінки користі застосування лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг наведена в EPAR, включно з викладенням доступною мовою, зрозумілою для пацієнтів, який розміщений на веб-сайті ЕМА.

II. РИЗИКИ, АСОЦІЙОВАНІ З ЦИМ ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ ТА ЗАХОДИ ДЛЯ МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ТАКИХ РИЗИКІВ

Інформація щодо важливих ризиків, асоційованих із лікарськими засобами АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг, заходів для мінімізації цих ризиків та досліджень, запропонованих для точнішої оцінки ризиків, наведена нижче.

Заходами для мінімізації ідентифікованих ризиків, асоційованих із застосуванням лікарських засобів, можуть бути:

- Специфічна інформація, така, як застереження, попередження, поради із належного застосування, наведена у листку-вкладці та Короткій характеристиці лікарського засобу, призначена для пацієнтів та спеціалістів-медиків;
- Важливі поради, наведені на маркуванні упаковок лікарського засобу;
- Схвалений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обрана таким чином, аби гарантувати правильність застосування лікарського засобу;
- Правовий статус лікарського засобу — категорія відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, з або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики;

Разом такі заходи складають *Рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

На додаток до цих заходів здійснюють постійний збір інформації щодо небажаних реакцій та її регулярний аналіз, включно з оцінкою в РОЗБ, що забезпечує можливість втілення, при необхідності, негайних заходів. Такі заходи становлять *Рутинну діяльність з фармаконагляду*.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками, асоційованими з лікарськими засобами АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг, є ризики, в зв'язку з якими необхідні спеціальні заходи з управління ризиками, для отримання подальшої інформації або мінімізації такого ризику. Важливі ризики розподіляють на ідентифіковані та потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, зв'язок яких із застосуванням лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг є достатньо доведеним. Потенційними ризиками є проблеми, причинно-наслідковий зв'язок яких із

застосуванням цього лікарського засобу є можливим згідно з наявними даними, але фактично такий зв'язок не встановлений, і необхідна подальша оцінка. Відсутньою інформацією є інформація щодо безпеки лікарського засобу, наразі ще не отримана, і яку слід зібрати.

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	- Серйозні шкірні реакції / реакції підвищеної чутливості - Явища з боку серцево-судинної системи
Важливі потенційні ризики	- Явища з боку печінки
Відсутня інформація	- Відсутні

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Серйозні шкірні реакції / реакції підвищеної чутливості

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Потенційна можливість серйозних шкірних реакцій / реакцій підвищеної чутливості (алергічні реакції) при отриманні фебуксостату була відома вже на час реєстрації засобу, оскільки було відомо, що інші лікарські засоби, застосовувані для зниження рівня сечової кислоти (інгібітор ксантиноксидази, алопуринол), викликають подібні небажані реакції. Однак, серйозні шкірні реакції / реакції підвищеної чутливості (алергічні реакції), пов'язані з лікуванням, у клінічних дослідженнях не спостерігались, отже, спочатку ризик класифікували, як потенційний. Однак, вже на перших етапах післяреєстраційного застосування було отримано повідомлення про випадки серйозних шкірних реакцій / реакцій підвищеної чутливості, що мали причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням фебуксостату, отже, було змінено класифікацію цього ризику на ідентифікований ризик. У частини пацієнтів з серйозними шкірними реакціями / реакціями підвищеної чутливості (алергічними реакціями) на фебуксостат в анамнезі були наявні подібні реакції на алопуринол та / або ниркова недостатність. Оскільки фебуксостат є факультативним засобом для таких пацієнтів, неможливо сказати напевно, чи є реакції підвищеної чутливості на алопуринол та / або ниркова недостатність реальними факторами ризику розвитку серйозної шкірної реакції / реакції підвищеної чутливості на фебуксостат, чи вони зумовлені великою кількістю пацієнтів, які отримують фебуксостат через відсутність терапевтичних альтернатив.
Фактори ризику та групи ризику	Чи є попередня реакція підвищеної чутливості (алергічна реакція) на алопуринол та / або ниркова недостатність реальними факторами ризику розвитку серйозної шкірної реакції (алергічної реакції) / реакції підвищеної чутливості на фебуксостат, наразі ще не визначено. Фактично, такі пацієнти є першими кандидатами для отримання фебуксостату, через попередню реакцію на алопуринол та / або необхідність обмеження дози алопуринолу в терапії пацієнтів з нирковою недостатністю, внаслідок чого відсутній оптимальний контроль вмісту сечової кислоти у сироватці крові. З урахуванням цього можна припустити, що відносна велика кількість пацієнтів з реакцією підвищеної чутливості на алопуринол та / або нирковою недостатністю отримуватимуть фебуксостат.
Заходи мінімізації ризику	з Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування розділ «Побічні реакції». Додаткові заходи з мінімізації ризиків: жодних заходів з мінімізації ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Явища з боку серцево-судинної системи

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У пацієнтів з подагрою можливі численні супутні порушення з боку серцево-судинної системи, отже наявність явищ з боку серцево-судинної системи є очікуваною у пацієнтів при отриманні фебуксостату, внаслідок чого виявлення специфічних явищ з боку серцево-судинної системи, пов'язаних з терапією є важким. На додаток, у дослідженнях, проведених перед реєстрацією лікарського засобу, кількість явищ з боку серцево-судинної системи (за класифікацією АРТС, була більшою, ніж при отриманні алопуринолу. З урахуванням цього було проведено два клінічних дослідження (CARES - TMX-67_301 в США та FAST в ЕС), для специфічної оцінки цієї проблеми, кількість явищ з боку серцево-судинної системи (АРТС) при отриманні фебуксостату вірогідно не відрізнялась від такої у пацієнтів, які отримували алопуринол. На відміну від попереднього дослідження CARES (TMX-67_301), в дослідженні FAST не був виявлений сигнал щодо більшої смертності внаслідок будь-яких причин чи серцево-судинних явищ в групі прийому фебуксостату. На додаток, були відсутні неочікувані сигнали про цю проблему, також явним був більший вплив фебуксостату на зниження вмісту сечової кислоти. Важливо, що зростання ризику небажаних явищ з боку серцево-судинної системи виявлено не було ані для всієї популяції для оцінки безпеки, ані для підгрупи пацієнтів з інфарктом міокарду (ІМ), інсультом чи гострим коронарним синдромом (ГКС) (334%) в анамнезі, характеристики пацієнтів були дуже подібними до таких пацієнтів, включених до дослідження CARES.
Фактори ризику та групи ризику	В клінічних дослідженнях специфічні явища з боку серцево-судинної системи, асоційовані із застосуванням фебуксостату, ідентифіковані не були. Згідно з даними цих досліджень, для пацієнтів з серцевою недостатністю та ішемічною хворобою серця ризик розвитку явищ з боку серцево-судинної системи (АРТС) був вищим. В дослідженні, проведеному після реєстрації

	препарату, TMX-67 301 (CARES), для пацієнтів з подагрою та наявністю серйозного серцево-судинного захворювання в анамнезі, ризик смерті від усіх причин та смерті, викликаной серцево-судинним порушенням, в групі прийому фебуксостату був вищим, ніж в групі аллопуринолу. До дослідження FAST було включено пацієнтів з клінічно діагностовано хронічною гіперурікемією, у яких накопичення уратів вже почалось. Навіть за умови того, що в дослідженні FAST не була виявлена різниця за частотою випадків смерті внаслідок серцево-судинних порушень та смерті внаслідок усіх причин при прийомі фебуксостату, беручи до уваги результати дослідження CARES, власник реєстраційного посвідчення вважає, що необхідна обережність при застосуванні фебуксостату в терапії пацієнтів з серйозним серцево-судинним захворюванням в анамнезі (інфаркт міокарду, інсульт чи нестабільна стенокардія).
Заходи мінімізації ризику	3 Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування розділ «Побічні реакції». Інструкція для медичного застосування розділ «Фармакодинаміка». Додаткові заходи з мінімізації ризиків: жодних заходів з мінімізації ризиків

Важливий потенційний ризик: Явища з боку печінки	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Явища з боку печінки, а саме, підвищення показників за результатами функціональних проб печінки, належать до найчастіших явищ та небажаних реакцій в клінічній програмі досліджень фебуксостату. Зв'язок між подагрою та явищами з боку печінки може бути зумовлений такими факторами, як ожиріння, вживання алкоголю та метаболічні порушення (метаболічний синдром), пов'язані із захворюваннями печінки, та часто спостерігаються у пацієнтів з подагрою (Luk та співавт., 2005, Brunt та співавт., 2004). І дійсно, розповсюдженість хронічного гепатиту становить, приблизно, 5 – 20% у пацієнтів з подагрою (Keenan та співавт., 2011). Однак, ймовірно є наявність інших, більш специфічних механізмів такої асоціації, оскільки було встановлено, що гіперурікемія асоційована із збільшеним ризиком ушкодження печінки (неалкогольна жирова хвороба печінки, НЕАЖХП), незалежно від наявності інших факторів ризику, таких, як ожиріння або діабет (Lee та співавт., 2010, Kim та співавт., 2004). Частота НЕАЖХП, як було встановлено, є більшою у пацієнтів, які страждають на подагру (23,1%), ніж у пацієнтів без цього захворювання (Куо та співавт., 2010).
Фактори ризику та групи ризику	Специфічні фактори ризику явищ з боку печінки в клінічних дослідженнях ідентифіковані не були. У післяреєстраційний період, окрім дуже частих супутніх захворювань, асоційованих з подагрою (таких, як гіпертензія, хронічна хвороба нирок та діабет), спостерігали більш специфічні супутні порушення, пов'язані з явищами з боку печінки, такі, як хронічне споживання алкоголю та ниркова недостатність. Однак, оскільки кількість пацієнтів, які приймають фебуксостат, та хронічно споживають алкоголь або страждають на печінкову недостатність, є невідомою, виникають сумніви в тому, чи є ці порушення фактичними факторами ризику явищ з боку печінки. В дослідженні (Perez-Ruiz та співавт., 2013) було встановлено, що при прийомі пацієнтами з високим вмістом печінкових ферментів до початку лікування (79 пацієнтів) фебуксостату протягом 12 місяців подальше підвищення їхнього вмісту було відсутнє, проте було виявлене покращення лабораторних параметрів (вміст гама-глутаміл трансферази) через 3 та 6 місяців терапії.
Заходи мінімізації ризику	3 Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування розділ «Спосіб застосування та дози». Інструкція для медичного застосування розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування розділ «Побічні реакції». Інструкція для медичного застосування розділ «Фармакодинаміка». Додаткові заходи з мінімізації ризиків: жодних заходів з мінімізації ризиків

II.C План розробки протягом післяреєстраційного періоду

II.C.1 Дослідження, які є умовою надання реєстраційного посвідчення

Відсутні дослідження, які є умовами для отримання реєстраційного посвідчення або специфічним зобов'язанням лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг.

II.C.2 Інші дослідження, проведення яких передбачено планом післяреєстраційної розробки

Для лікарських засобів АДЕНУРІК® 80 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг, АДЕНУРІК® 120 МГ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг, не вимагаються ніякі дослідження.