

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фебуксостат Органика 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фебуксостат Органика 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фебуксостат

Фебуксостат Органика, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг фебуксостата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 76,5 мг, натрия кроскармеллоза – 25,00 мг (см. раздел 4.3, 4.4).

Фебуксостат Органика, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 120 мг фебуксостата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 114,75 мг, натрия кроскармеллоза – 37,50 мг (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Фебуксостат Органика показан для применения у взрослых для:

- лечения хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в том числе в анамнезе);
- лечения и профилактики 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

Рекомендованная начальная доза составляет 80 мг препарата Фебуксостат Органика один раз в сутки. Через 2 - 4 недели рекомендуется контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Если показатель превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л), доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.

Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне применения препарата происходит достаточно быстро, в связи с чем контроль концентрации мочевой кислоты можно проводить через две недели от начала приема препарата. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев (см. раздел 4.4.).

Синдром распада опухоли

Рекомендованная доза составляет 120 мг препарата Фебуксостат Органика один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат следует начинать принимать за два дня до начала цитостатической терапии. Длительность применения препарата должна составлять не менее 7 дней. В зависимости от длительности курса химиотерапии продолжительность применения препарата может быть увеличена до 9 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью (5 - 6 баллов)) рекомендованная доза препарата составляет 80 мг 1 раз в сутки. Опыт применения препарата при печеночной недостаточности средней степени тяжести ограничен.

Исследования эффективности и безопасности применения фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью (10 - 15 баллов)) не проводились.

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Фебуксостат Органика принимают внутрь один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайлд-Пью (10 - 15 баллов);
- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайлд-Пью (7 - 9 баллов);
- серьезные аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) в анамнезе;
- серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия);
- заболевания щитовидной железы;
- одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном может повысить концентрацию данных веществ в плазме крови и вызвать острый токсический эффект);
- состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен);
- синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен).

Сердечно-сосудистые заболевания

Лечение хронической гиперурикемии

У пациентов с уже существующими основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) во время разработки препарата и в одном пострегистрационном исследовании (CARES) при

применении фебуксостата наблюдалось более высокое количество сердечно-сосудистых явлений с летальным исходом по сравнению с аллопуринолом.

Однако в последующем пострегистрационном исследовании (FAST) частота сердечно-сосудистых явлений с летальными и нелетальными исходами при применении фебуксостата была не выше, чем при применении аллопуринола.

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

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

Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Фебуксостат Органика, 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 жизнеугрожающий синдром Стивенса-Джонсона, токсикодермальный некролиз, острые анафилактические реакции (шок).

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

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

Пациенты должны быть проинформированы о возможных признаках и симптомах аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), и должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности (см. раздел 4.8).

В случае возникновения тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, необходимо немедленно прекратить применение препарата Фебуксостат Органика (более ранняя отмена ассоциирована с лучшим прогнозом). Если у пациента ранее отмечались тяжелые аллергические реакции или реакции гиперчувствительности (включая синдром Стивенса-Джонсона), острая

анафилактическая реакция/шок, он больше никогда не должен возобновлять прием фебуксостата.

Острый приступ подагры (обострение подагры)

Применение препарата Фебуксостат Органика следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Фебуксостат Органика может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Для профилактики приступов подагры в начале лечения препаратом Фебуксостат Органика рекомендуется одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или колхицина в течение не менее 6 месяцев.

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

Отложение ксантинов

У пациентов с ускоренным образованием уратов (например, на фоне злокачественных новообразований или при синдроме Леша-Нихана) в редких случаях возможно значительное повышение абсолютной концентрации ксантинов в моче, что может сопровождаться их отложением в мочевых путях. При применении фебуксостата в рамках базового клинического исследования при синдроме распада опухоли данного феномена не наблюдалось. В связи с ограниченными данными, применение препарата Фебуксостат Органика у пациентов с синдромом Леша-Нихана не рекомендуется.

Меркаптопурин/азатиоприн

Применение препарата Фебуксостат Органика у пациентов получающих меркаптопурин/азатиоприн не рекомендуется, так как ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат может увеличить концентрацию меркаптопурина/азатиоприна в плазме крови, что может привести к тяжелым токсическим эффектам. Если избежать приема комбинации невозможно, рекомендуется снизить дозу меркаптопурина/азатиоприна до 20 % ранее назначенной дозы или ниже, чтобы избежать возможных гематологических эффектов. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача и доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть последовательно скорректирована в соответствии с терапевтическим эффектом и признаками возможных токсических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

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

Теofilлин

При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг не отмечалось изменений фармакокинетических показателей (см. раздел 4.5.). Таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг может применяться одновременно с теофиллином без риска увеличения концентрации теофиллина в плазме крови. Данных по одновременному применению фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина нет.

Нарушения со стороны печени

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

Перед началом применения препарата Фебуксостат Органика рекомендуется провести оценку функционального состояния печени, и в дальнейшем делать это периодически, при наличии клинических проявлений.

Нарушения со стороны щитовидной железы

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Натрий

Натрий в препарате Фебуксостат Органика содержится во вспомогательном веществе натрия кроскармеллоза (см. раздел 6.1.). Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, 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, одновременное применение не рекомендуется. Ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может приводить к повышению концентрации меркаптопурина, азатиоприна в плазме крови и усилению их миелотоксического действия. В случае одновременного применения с фебуксостатом, дозу меркаптопурина/азатиоприна рекомендуется снизить до 20 % ранее назначенной дозы или ниже.

Адекватность предложенной корректировки дозы, которая была основана на моделировании и имитационном анализе доклинических данных на крысах, была подтверждена результатами клинического исследования лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев, получавших азатиоприн 100 мг отдельно и азатиоприн в сниженной дозе (25 мг) в комбинации с фебуксостатом (40 или 120 мг).

Исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата и других цитотоксических химиотерапевтических препаратов не проводилось. Нет данных о безопасности фебуксостата 80 мг при проведении химиотерапии другими цитотоксическими лекарственными препаратами.

В исследовании по профилактике и лечению синдрома распада опухоли пациентам, получающим несколько различных схем химиотерапии, включая моноклональные антитела, фебуксостат назначался в дозе 120 мг в сутки. Однако лекарственные взаимодействия (*drug-drug interactions*) и особенности действия фебуксостата на фоне заболевания (*drug-disease interactions*) в этом исследовании не изучались. В связи с этим нельзя исключить возможность взаимодействия фебуксостата с цитотоксическими препаратами при одновременном применении.

Росиглитазон/субстраты CYP2C8

По данным *in vitro* фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2C8. В исследовании, проведенном у здоровых добровольцев при одновременном применении внутрь 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки и 4 мг росиглитазона 1 раз в сутки, изменений фармакокинетических показателей росиглитазона и его метаболита N-дисметил росиглитазона отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии у фебуксостата свойств ингибитора изофермента CYP2C8 *in vivo*. При одновременном применении фебуксостата и росиглитазона (или другого субстрата изофермента CYP2C8) коррекции дозы не требуется. Таким образом, при одновременном приеме фебуксостата и росиглитазона или других субстратов CYP2C8 не ожидается, что возникнет необходимость корректировать дозу для этих препаратов.

Теofilлин

У здоровых добровольцев было проведено исследование лекарственного взаимодействия фебуксостата, чтобы оценить, может ли ингибирование ксантиноксидазы приводить к увеличению концентрации теофиллина в плазме крови, как было отмечено при применении других ингибиторов ксантиноксидазы. Результаты исследования продемонстрировали, что при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг изменений фармакокинетических показателей или профиля безопасности теофиллина не наблюдалось. Таким образом, при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина особых мер предосторожности не требуется. Изучение одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УГТ). Лекарственные препараты, угнетающие процесс глюкуронизации, например, НПВП и пробенецид, теоретически могут оказывать влияние на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось увеличение показателей $C_{\max}$ фебуксостата на 28 %, AUC – на 41 % и $T_{1/2}$ – на 26 %. В клинических исследованиях применение напроксена или других НПВП/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым повышением частоты возникновения нежелательных эффектов. Фебуксостат может применяться одновременно с напроксеном без коррекции доз фебуксостата или напроксена.

Индукторы глюкуронизации

При одновременном применении фебуксостата с сильными индукторами УГТ возможно усиление его метаболизма и снижение эффективности. При одновременном применении необходим контроль концентрации мочевой кислоты в плазме крови через 1-2 недели после начала лечения индукторами УГТ. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение концентрации фебуксостата в плазме крови.

Колхицин/индометацин/гидрохлортиазид/варфарин

Фебуксостат можно применять одновременно с колхицином и индометацином без коррекции дозы фебуксостата или данных лекарственных средств.

Коррекции дозы фебуксостата не требуется при одновременном применении с гидрохлортиазидом.

Коррекции дозы варфарина не требуется при одновременном применении 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 изофермента CYP2D6

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

Антациды

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид и алюминия гидроксид, отмечалось замедление всасывание фебуксостата (приблизительно на 1 час) и уменьшение $C_{\max}$ на 32 %, однако AUC фебуксостата существенно не изменялась. Таким образом, фебуксостат можно принимать независимо от приема антацидов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с недостаточностью данных потенциальный риск фебуксостата для человека не известен, поэтому применение фебуксостата во время беременности противопоказано. Имеется ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности, в ходе которого неблагоприятного воздействия на течение беременности и состояние плода/новорожденного отмечено не было. В исследованиях на животных не было отмечено прямого и косвенного неблагоприятного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода и процесс родов.

Лактация

Нет данных о том, проникает ли фебуксостат в грудное молоко. В исследованиях на животных отмечено, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает неблагоприятное воздействие на развитие вскармливаемых детенышей. Таким образом, нельзя исключить риск для грудных детей. В связи с этим применение фебуксостата противопоказано в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

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

Сообщалось о появлении сонливости, головокружении, парестезии и нечеткости зрения при применении фебуксостата. Поэтому пациентам во время применения препарата Фебуксостат Органика необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, пока пациенты не будут достаточно уверены, что препарат Фебуксостат Органика не оказывает нежелательного влияния на эти виды действия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) у пациентов с подагрой при применении препарата фебуксостат по результатам клинических исследований (4072 пациентов, принимавших фебуксостат в дозе от 10 мг до 300 мг) пострегистрационных исследований безопасности (исследование FAST: 3001 участник получал препарат в дозах от 80 мг до 120 мг) и по данным постмаркетингового наблюдения являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, диспноэ, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боли в конечностях, отеки и усталость. В большинстве случаев указанные НР характеризовались легкой или средней степенью тяжести.

В период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы редкие случаи развития серьезных нежелательных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами, и редкие случаи внезапной сердечной смерти.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже суммированы нежелательные реакции (НР) по частоте возникновения, о которых сообщалось при применении фебуксостата. В пределах каждой группы НР представлены в порядке уменьшения тяжести.

Очень часто:	$\geq 1/10$
Часто:	$\geq 1/100, < 1/10$
Нечасто:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Редко:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Очень редко:	$< 1/10\ 000$
Частота неизвестна:	не может быть определена на основании имеющихся данных.

Частота нежелательных реакций основана на данных клинических исследований и постмаркетингового опыта применения у пациентов с подагрой (терминология MedDRA).

Частота встречаемости	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Редко:	панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз*, анемия [#]
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко:	анафилактические реакции*, реакции гиперчувствительности к препарату*
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто:	повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови, гипотиреоз [#]
<i>Нарушение метаболизма и питания</i>	
Часто:	приступы подагры**
Нечасто:	сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела
Редко:	снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия
<i>Психические нарушения</i>	
Нечасто:	снижение либидо, бессонница
Редко:	нервозность, подавленное настроение [#] , расстройство сна [#]
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто:	головная боль, головокружение
Нечасто:	парестезия, гемипарез, сонливость, летаргия [#] , изменение вкусового восприятия, гипостезия, гипосмия
Редко:	агевзия [#] , чувство жжения [#]
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто:	нечеткость зрения
Редко:	окклюзия артерии сетчатки [#]
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Нечасто:	шум в ушах
Редко:	вертиго [#]
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто:	фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, изменения на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел "Синдром распада опухоли"), синусовая тахикардия (см. раздел "Синдром распада опухоли"), аритмия [#]
Редко:	внезапная сердечная смерть*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто:	повышение артериального давления, "приливы" крови к лицу, ощущение жара, геморрагии (см. раздел "Синдром распада опухоли")
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто:	диспноэ
Нечасто:	бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей [#] , кашель, ринорея [#]

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто:	диарея***, тошнота
Нечасто:	боль в животе, боль в верхних отделах живота [#] , вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспептические явления, запор, учащенный стул, метеоризм, дискомфорт в животе, образование язв во рту, отек губ [#] , панкреатит
Редко:	перфорация желудочно-кишечного тракта [#] , стоматит [#]
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто:	нарушение функции печени**
Нечасто:	холелитиаз
Редко:	гепатит, желтуха*, поражение печени*, холецистит [#]
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто:	сыпь (включая различные виды сыпи, упомянутые ниже с более низкой частотой, см. ниже), кожный зуд
Нечасто:	дерматит, крапивница, изменение цвета кожи, кожные поражения, 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*, тяжелые формы генерализованной сыпи*, эритема, эксфолиативная сыпь, фолликулярная сыпь, везикулярная сыпь, пустулярная сыпь, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто:	артралгия, миалгия, боль в конечности [#]
Нечасто:	артрит, скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, спазм мышц, мышечное напряжение, бурсит, отек суставов [#] , боль в спине [#] , скованность мышц [#] , скованность суставов
Редко:	рабдомиолиз*, синдром сдавления ротатора плеча [#] , ревматическая полимиалгия [#]
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто:	почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей [#]
Редко:	тубулоинтерстициальный нефрит*
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы</i>	
Нечасто:	эректильная дисфункция
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто:	отеки, усталость
Нечасто:	боль в грудной клетке, чувство дискомфорта в области грудной клетки, боль [#] , недомогание [#]
Редко:	жажда, ощущение жара [#]
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто:	повышение активности амилазы в плазме крови, снижение количества

	тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение концентрации креатина и креатинина в плазме крови, снижение гемоглобина, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение содержания калия в плазме крови, повышение МНО [#]
Редко:	повышение концентрации глюкозы в плазме крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение активности щелочной фосфатазы, в плазме крови, повышение концентрации креатинфосфокиназы в плазме крови*
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Нечасто:	ушиб [#]

* нежелательные реакции, наблюдавшиеся в период постмаркетингового наблюдения.

** нежелательные реакции, возникающие во время лечения неинфекционной диареи и изменения показателей функциональных проб печени в комбинированных исследованиях III фазы, чаще встречались при одновременном применении с колхицином.

*** дополнительная информация относительно случаев возникновения острых приступов подагры описана в разделе 5.1.

нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований безопасности.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

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

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз характеризуются возникновением прогрессирующей кожной сыпи в сочетании с буллезным поражением кожи или слизистых, а также раздражением глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут также проявляться следующими симптомами: кожные реакции, характеризующиеся инфильтративными макуло-папулезными высыпаниями; генерализованная или эксфолиативная сыпь, а также кожные поражения, отек лица, лихорадка, нарушения со стороны органов кроветворения, такие как тромбоцитопения и

эозинофилия, а также вовлечение одного или нескольких органов (печени и почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит) (см. раздел 4.4.).

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

Синдром распада опухоли

В исследовании FLORENCE, сравнивавшем эффекты фебуксостата и аллопуринола (346 пациентов, получавших химиотерапию по поводу гемобластозов и имеющих риск развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого), НР были отмечены в целом только у 22 пациентов (6,4 %), а именно, у 11 пациентов (6,4 %) в каждой группе лечения. В большинстве случаев нежелательные реакции характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В целом, за исключением трех нежелательных реакций, указанных ниже, исследование FLORENCE не выявило каких-либо особенностей профиля безопасности фебуксостата в дополнение к таковому при подагре.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: геморрагии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непосредственного 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

· Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +78005509903

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка.

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: при передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоподагрическое средство - ксантиноксидазы ингибитор.

Код АТХ: M04AA03

Механизм действия

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена в организме человека, образующимся в результате каскада реакций гипоксантин – ксантин – мочевая кислота. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола и представляет собой сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ). Фермент ксантиноксидаза катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты.

В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пуриннуклеозидфосфорилаза.

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)

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 до 75 л после приема внутрь в дозе 10 – 300 мг фебуксостата. Степень связывания с белками плазмы (главным образом с альбумином) достигает 99,2 % и не изменяется при повышении дозы от 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов препарата степень связывания с белками плазмы колеблется от 82 % до 91 %.

Метаболизм

Фебуксостат метаболизируется путем конъюгации с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохромов P450 (CYP). Было выделено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита, из которых три обнаруживаются в плазме крови человека. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показано, что окисленные метаболиты образуются преимущественно под воздействием изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под воздействием изоферментов УГТ 1A1, УГТ 1A8 и УГТ 1A9.

Выведение

Фебуксостат и его метаболиты выводятся 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 %.

Особые группы 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 препарата фебуксостат 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

При многократном приеме препарата фебуксостат 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, были сходны в обеих группах. В связи с этим изменения дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактозы моногидрат

Натрия кроскармеллоза

Гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Оболочка таблетки: готовая пленочная оболочка (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, краситель железа оксид желтый).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

По 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»)

Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3, 654034

тел. (3843) 994-222

root@organica.su.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»), Россия, Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3, 654034

тел. (3843) 994-222

root@organica.su.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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