

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

Фебуксостат солофарм, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фебуксостат солофарм, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: фебуксостат.

Фебуксостат солофарм, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг фебуксостата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Фебуксостат солофарм, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 120 мг фебуксостата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки продолговатые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

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

Препарат Фебуксостат солофарм показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

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

- профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии 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*

Рекомендуемая начальная доза препарата Фебуксостат солофарм составляет 80 мг 1 раз в сутки.

Если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2–4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.

Снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне применения препарата Фебуксостат солофарм 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 плазме крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев.

#### *Синдром распада опухоли*

Рекомендуемая доза составляет 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки.

Препарат Фебуксостат солофарм следует начинать принимать за 2 дня до начала цитотоксической химиотерапии. Длительность применения препарата Фебуксостат солофарм должна составлять не менее 7 дней. Однако продолжительность терапии может быть увеличена до 9 дней в зависимости от длительности курса химиотерапии и клинической оценки.

#### 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 с клиренсом креатинина (КК) < 30 мл/мин эффективность и безопасность препарата изучены недостаточно, в связи с чем применение препарата у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3.).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Исследования эффективности и безопасности применения фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводились, в связи с чем применение препарата у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3.).

##### Подагра

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая доза препарата составляет 80 мг 1 раз в сутки.

Опыт применения препарата при печеночной недостаточности средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) ограничен.

#### Синдром распада опухоли

Пациентам, принимавшим участие в исследовании FLORENCE, коррекции дозы фебуксостата в зависимости от функции печени не требовалось (в исследование не включались пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести).

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Фебуксостат солофарм у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат Фебуксостат солофарм противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3.).

#### Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к фебуксостату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести ( $КК < 30$  мл/мин);
- детский возраст до 18 лет;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### С осторожностью

- печеночная недостаточность средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью);
- серьезные аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) в анамнезе;
- серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или нестабильная стенокардия);
- заболевания щитовидной железы;
- одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (может повысить концентрацию данных веществ в 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 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.

Более подробная информация о безопасности фебуксостата в отношении сердечно-сосудистой системы приведена в разделах 4.8. и 5.1.

### *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 фебуксостат, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний.

## Аллергические реакции и реакции гиперчувствительности

В период постмаркетингового применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), включая угрожающие жизни: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный 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 почек или печени.

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 фебуксостата (более ранняя отмена ассоциирована с лучшим прогнозом). Если у пациента возникла аллергическая реакция/реакция гиперчувствительности (включая синдром Стивенса-Джонсона), острая анафилактическая реакция/шок, он больше никогда не должен возобновлять прием фебуксостата.

#### Острый приступ подагры (обострение подагры)

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

При развитии приступа подагры во время применения фебуксостата терапию препаратом следует продолжить и одновременно проводить соответствующее для данного пациента лечение острого приступа подагры. При длительном применении фебуксостата 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 фебуксостата у пациентов с синдромом Леша-Нихана не рекомендуется.

#### Меркаптопурин/азатиоприн

Применение фебуксостата у пациентов получающих меркаптопурин/азатиоприн не рекомендуется, так как ингибитор ксантиоксидазы 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 фебуксостата у пациентов, перенесших трансплантацию органов, не рекомендуется в связи с отсутствием опыта применения.

#### Теофиллин

При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг не отмечалось изменений фармакокинетических показателей (см. раздел 4.5.). Таким образом, 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 3 фазы, при применении фебуксостата у 5 % пациентов отмечались нарушения функции печени легкой степени тяжести.

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

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью (7–9 баллов)) фебуксостат следует применять с осторожностью.

#### 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 фебуксостат следует применять с осторожностью.

#### Вспомогательные вещества

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие 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 в дозе 100 мг отдельно и азатиоприн в сниженной дозе (25 мг) в комбинации с фебуксостатом (40 или 120 мг).

#### Цитостатики

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

В опорном исследовании синдрома распада опухоли фебуксостат в дозе 120 мг ежедневно назначался пациентам, проходящим несколько схем химиотерапии, включая моноклональные антитела. 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 изофермента 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 разовой дозы 4 мг росиглитазона воздействия на фармакокинетические показатели росиглитазона и его метаболита N-дисметил росиглитазона не выявлено, что указывает на отсутствие у фебуксостата свойств ингибитора изофермента CYP2C8 *in vivo*. При одновременном применении фебуксостата и росиглитазона (или других субстратов 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 ксантиоксидазы. 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. Изучения одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.

#### Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Биотрансформация фебуксостата зависит от активности ферментов уридин-глюкуронилтрансфераз (УГТ). Лекарственные препараты, угнетающие процесс глюкуронизации, например, НПВП и пробеницид, теоретически могут оказывать влияние на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось увеличение показателей максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) фебуксостата на 28 %, площади под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 41 % и средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – на 26 %. В клинических исследованиях применение напроксена или других НПВП/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым повышением частоты возникновения нежелательных реакций (НР). Фебуксостат может применяться одновременно с напроксом без коррекции доз фебуксостата или напроксена.

#### Индукторы глюкуронизации

Сильные индукторы УГТ ферментов могут приводить к усилению биотрансформации и снижению эффективности фебуксостата. При одновременном применении необходим контроль концентрации мочевой кислоты в плазме крови через 1–2 недели после начала терапии индукторами УГТ. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение концентрации фебуксостата в плазме крови.

#### Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин

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

Коррекции дозы фебуксостата не требуется при одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

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 международного нормализованного отношения (МНО) 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 доз не требуется.

#### Антациды

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид или алюминия гидроксид, отмечалось замедление всасывания фебуксостата (приблизительно на 1 час) и уменьшение  $C_{max}$  на 32 %, однако AUC фебуксостата существенно не изменялась. Таким образом, фебуксостат можно принимать 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 (см. раздел 4.3.).

Имеется ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности, в ходе которого неблагоприятного воздействия на течение беременности и состояние плода/новорожденного отмечено не было. В исследованиях на животных не было отмечено прямого и косвенного неблагоприятного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода и процесс родов.

#### Лактация

Нет данных о том, проникает ли фебуксостат в грудное молоко. В исследованиях на животных отмечено, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает неблагоприятное воздействие на развитие вскармливаемых детенышей. Таким образом, нельзя исключить риска для грудных детей. В связи с этим применение фебуксостата противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

#### Фертильность

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

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

Препарат Фебуксостат солофарм оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о появлении сонливости, головокружения, парестезии и нечеткости зрения при применении фебуксостата. Поэтому пациентам во время применения фебуксостата 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 фебуксостат не оказывает нежелательного влияния на эти виды деятельности.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми НР у пациентов с подагрой при применении фебуксостата по результатам клинических исследований (4072 пациента, 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 пострегистрационного 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 пострегистрационного применения были зарегистрированы редкие случаи развития серьезных НР гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами, а также редкие случаи внезапной сердечной смерти.

##### Резюме нежелательных реакций

Возможные НР распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота НР основана на данных клинических исследований и пострегистрационного опыта применения фебуксостата у пациентов с подагрой. НР, наблюдавшиеся в комбинированных

расширенных долгосрочных исследованиях фазы 3, пострегистрационных исследованиях безопасности и в период пострегистрационного применения, представлены ниже.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Редко: панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз\*, анемия#.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: анафилактические реакции\*, реакции гиперчувствительности к препарату\*.

*Эндокринные нарушения*

Нечасто: повышение концентрации тиреотропного гормона в плазме крови, гипотиреоз#.

*Нарушения метаболизма и питания*

Часто: приступы подагры\*\*\*.

Нечасто: сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела.

Редко: снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия.

*Психические нарушения*

Нечасто: снижение либидо, бессонница.

Редко: нервозность, подавленное настроение#, расстройство сна#.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: парестезия, гемипарез, сонливость, летаргия#, изменение вкусового восприятия, гипостезия, гипосмия.

Редко: агевзия#, чувство жжения#.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Нечасто: нечеткость зрения.

Редко: окклюзия артерии сетчатки#.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*

Нечасто: шум в ушах.

Редко: вертиго#.

*Нарушения со стороны сердца*

Нечасто: фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, изменения на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия (см. пункт «Синдром распада опухоли»).

Редко: внезапная сердечная смерть\*.

*Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, ощущение жара, геморагии (см. пункт «Синдром распада опухоли»).

Редко: сосудистый коллапс#.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Часто: диспноэ.

Нечасто: бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей<sup>#</sup>, кашель, ринорея<sup>#</sup>.

Редко: пневмония<sup>#</sup>.

*Желудочно-кишечные нарушения*

Часто: диарея<sup>\*\*</sup>, тошнота.

Нечасто: боль в животе, боль в верхних отделах живота<sup>#</sup>, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсические явления, запор, учащенный стул, метеоризм, дискомфорт в животе, образование язв во рту, отек губ<sup>#</sup>, панкреатит.

Редко: перфорация желудочно-кишечного тракта<sup>#</sup>, стоматит<sup>#</sup>.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Часто: нарушение функции печени<sup>\*\*</sup>.

Нечасто: холелитиаз.

Редко: гепатит, желтуха\*, поражение печени\*, холицистит<sup>#</sup>.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

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, алопеция, экзема<sup>#</sup>, эритема, ночная потливость<sup>#</sup>, псориаз<sup>#</sup>, зудящая сыпь<sup>#</sup>.

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.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*

Часто: артралгия, миалгия, боль в конечности<sup>#</sup>.

Нечасто: артрит, скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, спазм мышц, мышечное напряжение, бурсит, отек суставов<sup>#</sup>, боль в спине<sup>#</sup>, скованность мышц<sup>#</sup>, скованность суставов.

Редко: рабдомиолиз\*, синдром сдавления ротатора плеча<sup>#</sup>, ревматическая полимиалгия<sup>#</sup>.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Нечасто: почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей<sup>#</sup>.

Редко: тубулоинтерстициальный нефрит\*.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Нечасто: эректильная дисфункция.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Часто: отеки, усталость.

Нечасто: боль в грудной клетке, чувство дискомфорта в области грудной клетки, боль<sup>#</sup>, недомогание<sup>#</sup>.

Редко: жажда, ощущение жара<sup>#</sup>.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Нечасто: повышение в плазме крови активности амилазы, лактатдегидрогеназы, концентрации креатина и креатинина, мочевины, триглицеридов, холестерина, калия, МНО<sup>#</sup>, снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, гематокрита.

Редко: повышение в плазме крови концентрации глюкозы, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации креатинфосфокиназы в плазме крови\*.

*Травмы, интоксикации и осложнения процедур*

Нечасто: ушиб<sup>#</sup>.

\* НР, наблюдавшиеся в период пострегистрационного наблюдения.

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

\*\*\* Дополнительная информация относительно случаев возникновения острых приступов подагры в разделе 5.

<sup>#</sup> НР, выявленные в ходе пострегистрационных исследований безопасности.

Описание отдельных нежелательных реакций

В период пострегистрационного применения имели место редкие сообщения о возникновении серьезных НР гиперчувствительности на фебуксостат, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилактические реакции и шок.

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

вовлечение одного или нескольких органов (печени и почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит).

#### *Приступы подагры*

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 у 22 пациентов (6,4 %), а именно, у 11 пациентов (6,4 %) в каждой группе лечения. В большинстве случаев НР характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В целом, за исключением трех НР, 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 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, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

При передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоподагрические препараты; ингибиторы образования мочевой кислоты.

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 непуриновый селективный 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 плазме крови.

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

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Подагра*

Эффективность применения фебуксостата была подтверждена в трех базовых клинических исследованиях 3 фазы с участием 4101 пациента с гиперурикемией и подагрой (исследования APEX, FACT и CONFIRMS).

В каждом из этих исследований 3 фазы применение фебуксостата приводило к более эффективному снижению концентрации мочевой кислоты и поддержанию ее на целевом уровне в плазме крови по сравнению с аллопуринолом.

Первичной конечной точкой в исследованиях APEX и FACT являлась доля пациентов, у которых на протяжении последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в плазме крови была менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании CONFIRMS первичной конечной точкой являлась доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в плазме крови была менее 6,0 мг/дл на заключительном визите.



*Подгруппа пациентов с нарушением функции почек (первичная конечная точка исследований)*

В исследовании APEx эффективность фебуксостата исследовалась у пациентов с нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови  $> 1,5$  мг/дл и  $\leq 2,0$  мг/дл). В группе фебуксостата первичная конечная точка была достигнута у 44 % пациентов, получавших фебуксостат в дозе 80 мг один раз в сутки, у 45 %, получавших 120 мг один раз в сутки и у 60 % пациентов, получавших фебуксостат в дозе 240 мг один раз в сутки в сравнении с 0 % в группе аллопуринола (100 мг один раз в сутки) и группе плацебо. При этом клинически значимых различий в снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты в процентах у здоровых добровольцев отмечено не было, вне зависимости от функционального состояния почек (58 % в группе с нормальной функцией почек и 55 % в группе с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести). В исследовании CONFIRMS был проведен проспективный анализ данных пациентов с подагрой и нарушением функции почек, который показал, что у пациентов с подагрой и почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (у 65 % пациентов в исследовании) фебуксостат был значительно более эффективен в снижении концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг или 200 мг).

*Подгруппа пациентов с концентрацией мочевой кислоты в плазме крови более 10 мг/дл (первичная конечная точка исследований)*

Исходная концентрация мочевой кислоты в плазме крови более 10 мг/дл отмечалась приблизительно у 40 % пациентов, включенных в исследования APEx и FACT, в общей сложности. Среди этих пациентов первичная конечная точка (концентрация мочевой кислоты менее 6 мг/дл в последние 3 визита) была достигнута у 41 % пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг один раз в сутки, у 48 % пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 120 мг один раз в сутки и у 66 % пациентов, принимающих фебуксостат в дозе 240 мг один раз в сутки в сравнении с 9 % в группе пациентов, принимавших аллопуринол в дозах, составляющих 300 или 100 мг один раз в сутки и 0 % в группе плацебо. По данным исследования CONFIRMS, доля пациентов с исходной концентрацией мочевой кислоты более 10 мг/дл, достигших первичной конечной точки эффективности (концентрация мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл на последнем визите) составила 27 %, для пациентов, получавших фебуксостат 40 мг один раз в сутки, 49 % для пациентов, получавших фебуксостат 80 мг один раз в сутки, и 31 % для пациентов, получавших 300 мг или 200 мг аллопуринола один раз в сутки.

*Пациенты, нуждавшиеся в лечении острого приступа подагры (клинические исходы)*

Исследование APEx: В течение 8-недельного профилактического периода в группе пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 120 мг в сутки, в лечении острого приступа подагры нуждалась большая доля пациентов (36 %), чем в группах, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг (28 %), аллопуринол в дозе 300 мг (23 %) и в группе плацебо (20 %). В течение профилактического периода частота развития острых приступов подагры возрастала, в последующем снижаясь с течением времени. От 46 % до 55 % пациентов получали лечение по поводу острого приступа подагры с 8-й по 28-ю неделю. Острые приступы подагры в течение последних четырех недель исследования (недели 24–28) наблюдались у 15 % пациентов в группе фебуксостата (80 мг, 120 мг), у 14 % пациентов в группе аллопуринола (300 мг) и у 20 % пациентов в группе плацебо.

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

#### *Расширенные долгосрочные открытые исследования*

В трехлетнее исследование EXCEL были включены пациенты, завершившие исследование APEx или FACT, которые принимали фебуксостат в дозе 80 мг или 120 мг один раз в сутки или аллопуринол 100 или 300 мг один раз в сутки. Уровень концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл поддерживался без изменений на протяжении исследования (у 91 % и 93 % пациентов, изначально принимавших фебуксостат в дозах 80 мг и 120 мг, соответственно). Менее 4 % пациентов нуждались в лечении острого приступа подагры (т.е. более чем у 96 % пациентов необходимость в лечении приступов подагры отсутствовала) на 16–24 месяце и 30–36 месяце. У 46 % и 38 % пациентов, постоянно принимавших фебуксостат в дозах 80 или 120 мг один раз в сутки, соответственно, к заключительному визиту было отмечено полное исчезновение тофусов.

Пациенты, завершившие участие в двойном слепом 4-недельном исследовании режима дозирования, были включены в пятилетнее исследование FOCUS и получали фебуксостат в начальной дозе 80 мг один раз в сутки. 62 % пациентов для поддержания целевого уровня

концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6,0 мг/дл коррекции дозы не требовалось, а 38 % пациентов нуждались в коррекции дозы для достижения целевого уровня. Доля пациентов на заключительном визите, у которых концентрация мочевой кислоты в плазме крови составила менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л), была более 80 % при применении каждой из исследованных доз фебуксостата.

#### *Пострегистрационные долгосрочные исследования*

В исследовании CARES сравнивали исходы сердечно-сосудистых заболеваний при применении фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой и серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, процедуру коронарной или церебральной реваскуляризации, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с госпитализацией, заболевание периферических сосудов или сахарный диабет с признаками микроангиопатии или макроангиопатии. Для достижения уровня МК в сыворотке ниже 6 мг/дл дозу фебуксостата титровали от 40 до 80 мг (независимо от функции почек), а дозу аллопуринола титровали с шагом 100 мг от 300 до 600 мг у пациентов с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью легкой степени тяжести и от 200 до 400 мг у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести.

Первичной конечной точкой в исследовании CARES являлось время до первого возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE – major adverse cardiovascular events), включавших нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистую смерть и нестабильную стенокардию с неотложной коронарной реваскуляризацией.

Анализ конечных точек (первичных и вторичных) осуществлялся с использованием ИТТ-анализа (intention-to-treat analysis), включавшего всех субъектов, которые были рандомизированы и получили, как минимум, 1 дозу препарата, исследуемого с двойным заслеплением.

Всего 56,6 % пациентов завершили исследование досрочно и 45 % пациентов не выполнили все необходимые в рамках исследования визиты.

В общей сложности 6190 пациентов находились под наблюдением в среднем 32 месяца, средняя продолжительность лечения составила 728 дней для пациентов из группы фебуксостата и 719 дней для пациентов из группы аллопуринола.

Первичная конечная точка MACE наблюдалась с одинаковой частотой в группах лечения фебуксостатом (10,8 % пациентов) и аллопуринолом (10,4 % пациентов).

При анализе отдельных компонентов MACE (вторичные конечные точки) частота сердечно-сосудистой смерти была значительно выше в группе фебуксостата (4,3 % пациентов), чем в группе аллопуринола (3,2 % пациентов).

Частота для других событий MACE была сходной в группах фебуксостата и аллопуринола, например, для нефатального инфаркта миокарда (3,6 % по сравнению с 3,8 % пациентов; ОР 0,93; 95 % ДИ 0,72–1,21), нефатального инсульта без летального исхода (2,3 % против 2,3 % пациентов) и для неотложной реваскуляризации вследствие нестабильной стенокардии (1,6 % против 1,8 % пациентов). Частота смерти от всех причин была также значительно выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола (7,8 % против 6,4 % пациентов, соответственно), что объясняется, главным образом, повышенной частотой сердечно-сосудистой смерти в этой группе (см. раздел 4.4).

Частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности, госпитализации по поводу аритмий, не связанных с ишемией, венозных тромбоэмболических осложнений и госпитализации по поводу транзиторных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, была сопоставима для фебуксостата и аллопуринола.

Исследование FAST было проспективным, рандомизированным, открытым исследованием со слепой конечной точкой, в котором сравнивался профиль безопасности фебуксостата и аллопуринола в отношении сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической гиперурикемией (в условиях, когда отложение уратов уже произошло) и факторами риска со стороны сердечно-сосудистой системы (т.е. у пациентов 60 лет и старше и как минимум с одним другим фактором риска со стороны сердечно-сосудистой системы). Пациенты, соответствующие критериям для участия в исследовании, получали лечение аллопуринолом до рандомизации, и, при необходимости, проводилась корректировка дозы в соответствии с клиническим заключением, рекомендациями EULAR и утвержденной схемой дозирования. В конце вводной фазы с приемом аллопуринола пациенты с уровнем сМК < 0,36 ммоль/л (< 6 мг/дл) или получающие максимально переносимую дозу или максимальную разрешенную дозу аллопуринола были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения лечения фебуксостатом или аллопуринолом. Первичной конечной точкой исследования FAST было время до первого наступления любого события, включенного в составную конечную точку Рабочей группы исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration, APTC), которая включала: i) госпитализацию по поводу нефатального инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома (ОКС) с положительной реакцией на биомаркеры; ii) нефатальный инсульт; iii) смерть вследствие явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Первичный анализ был основан на подходе, учитывающем пациентов, получавших лечение.

В целом, 6128 пациентов были рандомизированы, 3063 из них получали фебуксостат и 3065 – аллопуринол.

В первичном анализе получавших лечение пациентов фебуксостат не уступал аллопуринолу в отношении частоты возникновения первичной конечной точки, которая была достигнута у 172 пациентов (1,72/100 пациенто-лет), принимавших фебуксостат, по сравнению с 241 пациентом (2,05/100 пациенто-лет), принимавшим аллопуринол, со скорректированным ОР 0,85 (95 % ДИ: 0,70, 1,03),  $p < 0,001$ . Анализ получавших лечение пациентов в отношении первичной конечной точки в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда, инсультом или ОКС в анамнезе не показал существенной разницы между группами лечения: в группе фебуксостата было 65 (9,5 %) пациентов, у которых наблюдались соответствующие явления, а в группе аллопуринола – 83 (11,8 %); скорректированное ОР составило 1,02 (95 % ДИ: 0,74–1,42);  $p = 0,202$ .

Лечение фебуксостатом не было связано с повышением смертности от причин, связанных с сердечно-сосудистой системой, или смертности от всех причин, как в целом, так и в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда, инсультом или ОКС в анамнезе. В целом, в группе пациентов, получавших фебуксостат, было меньше смертей (62 случая смерти от причин, связанных с сердечно-сосудистой системой, и 108 случаев смерти от всех причин), чем в группе пациентов, получавших аллопуринол (82 случая смерти от причин, связанных с сердечно-сосудистой системой, и 174 случая смерти от всех причин).

При лечении фебуксостатом наблюдалось более значительное снижение уровня мочевой кислоты по сравнению с лечением аллопуринолом.

#### *Синдром распада опухоли*

Эффективность и безопасность применения фебуксостата в дозе 120 мг для профилактики и лечения синдрома распада опухоли были изучены в исследовании FLORENCE. Фебуксостат продемонстрировал более мощное и быстрое снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови в сравнении с аллопуринолом.

В исследование были включены пациенты с гемобластомами, которым проводилась химиотерапия и которые имели риск развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого. Пациенты принимали фебуксостат в дозе 120 мг 1 раз в сутки или аллопуринол от 200 мг до 600 мг в сутки.

Первичными конечными точками являлись: площадь под кривой AUC мочевой кислоты в плазме крови и изменение концентрации креатинина в плазме крови на 8-й день исследования по сравнению с исходным уровнем.

Среднее значение AUC мочевой кислоты ( $\text{мкг} \times \text{ч/дл}$ ) было статистически значимо меньше в группе фебуксостата. Кроме этого, в группе фебуксостата среднее значение концентрации

мочевой кислоты в плазме крови было достоверно ниже с первых 24 ч лечения и при всех последующих измерениях.

Статистически значимых различий средних значений концентрации креатинина в плазме крови в группах фебуксостата и аллопуринола отмечено не было.

При оценке вторичных конечных точек частота развития синдрома распада опухоли при применении фебуксостата и аллопуринола статистически не различалась ни по критериям лабораторной диагностики, ни по клиническим критериям.

Частота развития всех симптомов, возникавших в период лечения, и частота нежелательных реакций составляли 67,6 % против 64,7 % и 6,4 % против 6,4 % в группе фебуксостата и группе аллопуринола, соответственно.

В исследовании FLORENCE у пациентов, у которых планировалось применение аллопуринола, фебуксостат продемонстрировал более выраженный контроль концентрации мочевой кислоты плазмы крови в сравнении с аллопуринолом. Данных, позволяющих сравнить фебуксостат с расбуриказой, в настоящее время не имеется.

Эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с острым синдромом распада опухоли тяжелой степени тяжести (например, у пациентов, у которых остальные схемы лечения, направленные на снижение концентрации мочевой кислоты оказались неэффективны) не изучались.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Кажущийся средний период полувыведения фебуксостата ( $T_{1/2}$ ) составляет около 5–8 ч. При многократном приеме фебуксостата внутрь в дозах 10–240 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.

### Абсорбция

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  $C_{max}$  фебуксостата 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.

#### Распределение

Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии варьирует от 29 л до 75 л после приема внутрь 10–300 мг фебуксостата. Степень связывания с белками плазмы (главным образом, с альбумином) достигает 99,2 % и не изменяется при увеличении дозы с 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов степень связывания с белками плазмы варьирует от 82 % до 91 %.

#### Биотрансформация

Фебуксостат метаболизируется путем конъюгации с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохромов P450 (CYP). Было выделено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита, из которых три обнаруживаются в плазме крови человека.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показано, что окисленные метаболиты образуются преимущественно под воздействием изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под воздействием изоферментов УГТ 1A1, УГТ 1A8 и УГТ 1A9.

#### Элиминация

Фебуксостат и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почки.

После приема внутрь 80 мг фебуксостата, меченого радиоизотопом  $^{14}\text{C}$ , 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 %.

#### 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.



#### Почечная недостаточность

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.

#### Печеночная недостаточность

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.

#### Лица пожилого возраста

При многократном приеме фебуксостата внутрь не было отмечено значимых изменений AUC фебуксостата и его метаболитов у пожилых пациентов по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

#### Пол

При многократном приеме фебуксостата внутрь  $C_{\max}$  и AUC фебуксостата у женщин были, соответственно, на 24 % и 12 % выше, чем у мужчин. Однако показатели  $C_{\max}$  и AUC, скорректированные по массе тела пациента, были схожими для обеих групп. Таким образом, коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Пленочная оболочка таблетки

Поливиниловый спирт

Тальк

Макрогол (полиэтиленгликоль 3350)

Титана диоксид (E171)

или

готовое пленочное покрытие идентичного состава

## **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, 14, 15 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки комбинированного материала поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) или композиционного материала ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/Алю/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30 или 40 таблеток (для дозировки 120 мг) или по 28, 30, 56 или 60 таблеток (для дозировки 80 мг) во флакон из полипропилена, снабженный крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей силикагель.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров по 10 таблеток или по 1, 2, 3, 4, 5 или 6 блистеров по 14, 15 или 30 таблеток, или по 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

#### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первой регистрации:

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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