

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

Фебуксостат, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фебуксостат, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фебуксостат.

Фебуксостат, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг фебуксостата.

Фебуксостат, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120 мг фебуксостата.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фебуксостат, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Фебуксостат, 120 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсулообразные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

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

Препарат Фебуксостат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет по показаниям:

- 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 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 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 следует начинать принимать за 2 дня до начала цитотоксической химиотерапии. Длительность применения препарата Фебуксостат 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

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

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 у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фебуксостату и/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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Лечение хронической гиперурикемии

Среди пациентов с уже существующими серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфарктом миокарда, инсультом или нестабильной стенокардией) на этапе разработки и в одном пострегистрационном исследовании (CARES) наблюдалась более высокая частота сердечно-сосудистых событий с летальным исходом на фоне применения фебуксостата по сравнению с терапией аллопуринолом.

Однако в следующем пострегистрационном исследовании (FAST) частота сердечно-сосудистых событий с летальным и нелетальным исходами при применении фебуксостата была не выше, чем при применении аллопуринола. Лечение этой группы пациентов должно осуществляться с осторожностью, и пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Дополнительная информация по безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистой системы представлена в разделах 4.8 и 5.1.

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

Пациенты, получающие химиотерапию для лечения гематологических злокачественных новообразований с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и получающие фебуксостат, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний.

Аллергия/гиперчувствительность к лекарственному препарату

В период пострегистрационного применения поступали редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая угрожающие жизни: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острую анафилактическую реакцию/шок. В большинстве случаев эти реакции возникали в течение первого месяца терапии фебуксостатом.

У части пациентов имелаась почечная недостаточность и/или реакция гиперчувствительности к аллопуринолу в анамнезе. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая синдром лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), в некоторых случаях сопровождались лихорадкой, изменением показателей крови, нарушением функции почек или печени.

Пациентов следует информировать о возможных признаках и симптомах аллергических реакций (реакций гиперчувствительности) и тщательно наблюдать на предмет развития симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности (см. раздел 4.8). Лечение фебуксостатом следует немедленно прекратить, если возникают серьезные аллергические реакции/реакции гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, поскольку ранняя отмена связана с лучшим прогнозом. У пациентов с развившимися аллергическими реакциями/реакциями гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона и острую анафилактическую реакцию/шок, терапию фебуксостатом ни при каких условиях нельзя возобновлять.

Острые приступы подагры (обострение подагры)

Терапию фебуксостатом следует начинать только после полного купирования острого приступа подагры. Начало лечения может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из депо в тканях и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови (см. разделы 4.8 и 5.1). В начале лечения фебуксостатом рекомендуется проводить профилактику развития приступов подагры с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или колхицина в течение не менее 6 месяцев (см. раздел 4.2). При возникновении приступов подагры во время лечения фебуксостатом, его прием не следует прекращать. Острый приступ подагры необходимо лечить параллельно, учитывая особенности конкретного пациента. Длительное лечение фебуксостатом снижает частоту возникновения и тяжесть приступов подагры.

Отложение ксантина

В случае пациентов, у которых образование уратов значительно усилено (например, злокачественное новообразование и его лечение, синдром Леша-Нихана), абсолютная концентрация ксантина в моче в редких случаях может повышаться настолько, что происходит отложение ксантина в мочевых путях. Данное явление не наблюдалось в опорном клиническом исследовании фебуксостата при синдроме распада опухоли.

Синдром Леша-Нихана

В связи с ограниченными данными не рекомендуется применение фебуксостата у пациентов с синдромом Леша-Нихана.

Меркаптопурин/азатиоприн

Применение фебуксостата не рекомендуется пациентам, одновременно применяющим меркаптопурин/азатиоприн, поскольку ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может вызвать повышение концентрации меркаптопурина/азатиоприна в плазме крови, что в свою очередь может привести к тяжелым токсическим эффектам. Если одновременного приема этих препаратов нельзя избежать, рекомендуется снизить дозы меркаптопурина/азатиоприна до 20% или менее от ранее назначенной дозы, чтобы избежать возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.5 и 5.3). Пациентам необходимо обеспечить тщательное наблюдение, а дозу меркаптопурина/азатиоприна позже следует последовательно скорректировать в соответствии с терапевтическим эффектом и признаками возможных токсических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

В связи с отсутствием опыта применения фебуксостата у пациентов, перенесших трансплантацию органов, его применение у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Теofilлин

При одновременном однократном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теofilлина в дозе 400 мг у здоровых добровольцев не наблюдалось изменений фармакокинетических

показателей (см. раздел 4.5), таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг можно применять у пациентов, одновременно применяющих теофиллин, без риска повышения уровня теофиллина в плазме крови. Данных по одновременному применению фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина нет.

Нарушения функции печени

Согласно объединенным данным клинических исследований 3-й фазы у 5,0 % пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались нарушения функции печени легкой степени тяжести. Перед началом терапии фебуксостатом и периодически после ее начала рекомендуется проводить оценку функционального состояния печени на основании клинических проявлений (см. раздел 5.1).

Нарушения функции щитовидной железы

У 5,5% пациентов, получавших фебуксостат в течение длительного времени в рамках расширенных долгосрочных открытых клинических исследований, наблюдались повышенные концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) ($>5,5$ мКМЕ/мл), в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении фебуксостата у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы (см. раздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Препарат Фебуксостат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный 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

Учитывая механизм действия фебуксостата, основанного на ингибировании ксантиноксидазы (КСО), одновременный прием не рекомендуется. Ингибирование КСО фебуксостатом может привести к повышению концентрации меркаптопурина, азатиоприна в плазме крови и, как следствие, к усилению их миелотоксичности. В случае одновременного применения с фебуксостатом дозу меркаптопурина/азатиоприна следует уменьшить до 20% или меньше от ранее назначенной дозы (см. разделы 4.4). Приемлемость предложенной коррекции дозы, основанной 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 сниженную дозу азатиоприна (25 мг) в комбинации с фебуксостатом (40 или 120 мг). Исследования взаимодействия фебуксостата с другими химиотерапевтическими цитотоксическими препаратами не проводились.

Фебуксостат, 80 мг: данные по безопасности фебуксостата при проведении химиотерапии другими цитотоксическими препаратами отсутствуют.

Фебуксостат, 120 мг: в опорном исследовании синдрома распада опухоли фебуксостат назначался в дозе 120 мг один раз в сутки пациентам, проходящим различные режимы химиотерапии, включая терапию моноклональными антителами. Однако в ходе этого исследования не изучались взаимодействия между лекарственными средствами (*drug-drug interactions*) и влияние лекарственного средства на заболевание (*drug-disease interactions*). В

связи с этим нельзя исключать возможное взаимодействие фебуксостата с любым одновременно применяемым цитотоксическим препаратом.

Росиглитазон / субстраты изофермента CYP2C8

В условиях *in vitro* было показано, что фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2C8. В исследовании с участием здоровых добровольцев применение внутрь фебуксостата в дозе 120 мг один раз в сутки с однократным приемом дозы 4 мг росиглитазона не влияло на фармакокинетику росиглитазона и его метаболита N-десметилросиглитазона, и это указывает на то, что фебуксостат не является ингибитором фермента CYP2C8 в *in vivo*. На основании этого предполагается, что одновременное применение фебуксостата с росиглитазоном или другими субстратами CYP2C8 не потребует какой-либо коррекции дозы этих лекарственных средств.

Теofilлин

У здоровых добровольцев было проведено исследование лекарственного взаимодействия фебуксостата с теofilлином, чтобы оценить, способно ли ингибирование КСО привести к увеличению концентрации теofilлина в плазме крови, что наблюдалось в случае применения с другими ингибиторами КСО. Результаты исследования показали, что одновременный прием фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки с однократным применением дозы теofilлина 400 мг не влияет на фармакокинетику или безопасность теofilлина. В связи с этим не требуется соблюдать особую осторожность при одновременном применении фебуксостата 80 мг и теofilлина. Для дозы фебуксостата 120 мг таких данных нет.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ). Лекарственные препараты, ингибирующие 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 максимальной концентрации в плазме (C_{max}) фебуксостата на 28%, площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) – на 41% и периода полувыведения ($T_{1/2}$) – на 26%. В клинических исследованиях применение напроксена или других НПВП/ингибиторов ЦОГ-2 не было связано с клинически значимым повышением частоты возникновения нежелательных эффектов. Фебуксостат можно применять одновременно с напроксеном без необходимости коррекции дозы.

Индукторы глюкуронизации

При одновременном применении фебуксостата с сильными индукторами глюкуронизации возможно ускорение метаболизма и снижение эффективности фебуксостата. В связи с этим, через 1–2 недели после начала терапии сильными индукторами глюкуронизации рекомендуется контроль концентрации мочевой кислоты в плазме крови. И наоборот, отмена приема индуктора глюкуронизации может привести к повышению концентрации фебуксостата в плазме крови.

Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин

Фебуксостат можно применять одновременно с колхицином или индометацином без необходимости коррекции дозы фебуксостата или других лекарственных препаратов, применяемых одновременно. Коррекция дозы фебуксостата не требуется также при одновременном применении с гидрохлоротиазидом. При одновременном применении фебуксостата с варфарином коррекции дозы варфарина не требуется. Одновременное применение фебуксостата (80 мг или 120 мг один раз в сутки) с варфарином не оказывало влияния на фармакокинетику варфарина у здоровых добровольцев, а также на значение международное нормализованное отношение (МНО) и активность фактора VII.

Дезипрамин/субстраты изофермента CYP2D6

Было показано, что фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2D6 в условиях *in vitro*. 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 указывает на наличие у фебуксостата слабого ингибирующего влияния на изофермент CYP2D6 *in vivo*. На основании этого предполагается, что при одновременном применении фебуксостата с другими субстратами CYP2D6 коррекции доз этих лекарственных средств не требуется.

Антациды

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Фебуксостат не следует применять во время беременности.

Лактация

Фебуксостат не следует применять 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 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 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 нежелательными реакциями (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 пациент 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

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации:

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[#], нарушение 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: мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), ощущение сердцебиения, изменения на ЭКГ, аритмия#, блокада левой ножки пучка Гиса (см. пункт «Синдром распада опухоли»), синусовая тахикардия.

Редко: внезапная сердечная смерть*.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, ощущение жара, кровотечение (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#, кашель, ринорея#.

Редко: пневмония#.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея**, тошнота.

Нечасто: боль в животе, боль в верхних отделах живота#, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсические явления, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в животе, изъязвление полости рта, отек губ#, панкреатит.

Редко: перфорация желудочно-кишечного тракта#, стоматит#.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: нарушение функции печени**.

Нечасто: желчекаменная болезнь.

Редко: гепатит, желтуха*, поражение печени*, холецистит#.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь (включая различные типы сыпи, которые регистрировались с более низкой частотой, см. ниже), зуд.

Нечасто: дерматит, крапивница, изменение цвета кожи, кожные поражения, петехии, макулярная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, гипергидроз, алопеция, 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, пустулезная сыпь, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

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 вращательной манжеты плеча^{##}, ревматическая полимиалгия[#].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей[#].

Редко: тубулоинтерстициальный нефрит*.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: отеки, усталость.

Нечасто: боль в грудной клетке, чувство дискомфорта в области грудной клетки, боль[#], недомогание[#].

Редко: жажда, ощущение жара[#].

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение в плазме крови активности амилазы, лактатдегидрогеназы, концентрации креатина и креатинина, мочевины, триглицеридов, холестерина, калия, МНО[#], 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[#].

* НР, выявленные в период пострегистрационного наблюдения.

** Неинфекционная диарея, возникшая на фоне лечения, и отклонения функциональных проб печени в комбинированных исследованиях 3-й фазы чаще наблюдались у пациентов, применявших одновременно колхицин.

*** Данные по частоте острых приступов подагры в отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях 3-й фазы см. в разделе 5.1.

[#] 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.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, АРТС), 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 ($\text{мкг} \times \text{ч} / \text{дл}$) 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 $\text{мкг} / \text{мл}$ и 5,0–5,3 $\text{мкг} / \text{мл}$, 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

Каждущийся 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 UGT 1A1, UGT 1A8 и UGT 1A9.

Элиминация

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 %.

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.

Особые группы пациентов

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

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Натрия гидрокарбонат

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Поливиниловый спирт

Макрогол 4000

Титана диоксид (E171)

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 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 15 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия
ООО «Атолл»
445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Россия
ООО «Озон»
445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел.: +79874599991, +79874599992
E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Фебуксостат доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.