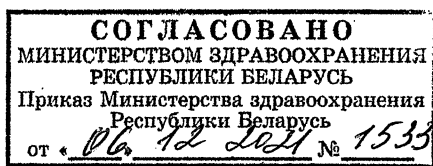


2985 Б-2021

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фебуксостат-НАН, таблетки, покрытые оболочкой, 80 мг и 120 мг.

*Международное непатентованное название:* фебуксостат (febuxostat)

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

фебуксостат - 80 мг или 120 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат - 80,0 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки 80 мг: таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 120 мг: таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

## 4.1 Показания к применению

Таблетки 80 мг и 120 мг: лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т. ч. в анамнезе).

Таблетки 120 мг: лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого.

Лекарственное средство Фебуксостат-НАН предназначено для применения у взрослых.

## 4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозированияПодагра

Рекомендованная доза фебуксостата составляет 80 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. В случае если концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза лекарственного средства может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.

Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне применения фебуксостата происходит достаточно быстро, что позволяет проводить повторное определение концентрации мочевой кислоты через 2 недели от начала приема лекарственного средства. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Рекомендуемая длительность профилактики приступов подагры составляет не менее 6 месяцев.

2985 Б-2021

*Синдром распада опухоли*

Рекомендуемая доза фебуксостата для приема внутрь составляет 120 мг один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Прием фебуксостата следует начинать за два дня до начала цитотоксической терапии и продолжать как минимум 7 суток; однако, продолжительность терапии может быть увеличена до 9 суток, в соответствии с длительностью химиотерапии и клинической оценкой.

Особые группы пациентов*Пожилые пациенты*

У пациентов пожилого возраста изменения дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

*Нарушение функции почек*

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин, см. раздел «Фармакокинетика») эффективность и безопасность приема фебуксостата изучены недостаточно.

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекция дозы не требуется.

*Нарушение функции печени*

Эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

Подагра: при нарушении функции печени легкой степени рекомендованная доза препарата составляет 80 мг. Опыт применения препарата при нарушении функции печени средней степени ограничен.

Синдром распада опухоли: из клинического испытания фазы III (FLORENCE) были исключены только пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью. Для пациентов, включенных в испытание, коррекции дозы в зависимости от функции печени не требовалось.

*Дети*

Безопасность и эффективность фебуксостата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Фебуксостат-НАН принимают внутрь независимо от приема пищи.

**4.3 Противопоказания**

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- беременность и кормление грудью;
- детский возраст до 18 лет.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении***Сердечно-сосудистые заболевания*

Фебуксостат-НАН не рекомендуется применять у пациентов с ранее выявленными тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда отсутствуют альтернативные методы лечения.

В исследованиях APEx и FAcT, в общей группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола исследователи сообщали об увеличении количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы ГСААТ ((определение конечных точек в группе по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ), включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда без летального исхода, инсульт без летального исхода) (1,3 по сравнению с 0,3 случаев на 100 пациенто-лет (ПЛ)), в отличие

2985 Б-2021

от исследования CONFIRMS (подробное описание исследования см. раздел 5.1). Частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы ГСААТ, о которой сообщали исследователи, в комбинированных исследованиях фазы 3 (исследования APEX, FACT и CONFIRMS) составляла 0,7 по сравнению с частотой 0,6 случаев на 100 пациентолет. В рамках долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечно-сосудистых нарушений ГСААТ, о которой сообщали исследователи, составила 1,2 и 0,6 случаев на 100 пациенто-лет для фебуксостата и аллопуринола, соответственно. Различия не были статистически достоверны, и причинно-следственная связь между указанными нарушениями и фебуксостатом отсутствовала. В качестве факторов риска у таких пациентов были выявлены наличие заболеваний, возникших на почве атеросклероза и/или инфаркта миокарда, либо застойной сердечной недостаточности в анамнезе. В пострегистрационном исследовании CARES частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была сходной у пациентов, принимавших фебуксостат, по сравнению с пациентами, получавшими аллопуринол, но наблюдалась более высокая частота смерти по сердечно-сосудистой причине (4,3% против 3,2% пациентов; 95% ДИ 1,03-1,73).

#### *Аллергия/гиперчувствительность на лекарственное средство*

В период постмаркетингового наблюдения имеют место редкие сообщения о тяжелых аллергических реакциях/реакциях гиперчувствительности, включая представляющий угрозу для жизни синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острую анафилактическую реакцию/шок. В большинстве случаев данные реакции случаются в течение первого месяца терапии фебуксостатом. Некоторые, но не все из этих пациентов, сообщали о наличии почечной недостаточности и/или предшествующей гиперчувствительности к аллопуринолу. В некоторых случаях при тяжелых реакциях гиперчувствительности, в том числе при синдроме лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), в патологический процесс вовлекались лихорадка, изменения показателей анализа крови, почки или печень.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и должны находиться под тщательным наблюдением на предмет симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности (см. раздел «Побочное действие»). Лечение фебуксостатом необходимо немедленно прекратить в случае возникновения тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, что улучшает прогноз при ранней отмене лекарственного средства. В случае возникновения у пациента аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона и острую анафилактическую реакцию/шок, он больше никогда не должен возобновлять прием фебуксостата.

#### *Обострение (приступ) подагры*

Лечение фебуксостатом следует начинать только после купирования обострения подагры. Лекарственное средство Фебуксостат-НАН может провоцировать приступы подагры в начале лечения за счет изменения концентрации мочевой кислоты, которое сопровождается выходом уратов из тканевых депо (см. раздел «Побочное действие»). В начале лечения фебуксостатом рекомендуется назначать НПВС или колхицин не менее чем на 6 месяцев для профилактики приступов подагры (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

При развитии приступа на фоне приема фебуксостата лечение следует продолжать. Одновременно следует проводить соответствующее лечение обострения подагры. При продолжительном приеме фебуксостата частота и тяжесть приступов подагры уменьшаются.

#### *Отложение ксантинов*

У пациентов с ускоренным образованием уратов (напр., на фоне злокачественных новообразований или при синдроме Леш-Нихана) в редких случаях возможно существенное повышение абсолютной концентрации ксантинов в моче,

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Департамент по лекарственным средствам  
Республики Беларусь

2985 Б-2021

сопровожающееся их отложением в мочевых путях. В связи с ограниченным опытом применения фебуксостата при данном состоянии, он не показан пациентам с синдромом Леш-Нихана.

#### *Меркаптопурин/азатиоприн*

Фебуксостат-НАН не рекомендуется назначать пациентам, получающим меркаптопурин/азатиоприн, поскольку ингибирование ксантиноксидазы может привести к повышению их концентрации в плазме крови и усилению их токсического действия. Исследований по изучению лекарственного взаимодействия у человека не проводилось.

На основании моделирования доклинических данных, в случае сопутствующего применения фебуксостата доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть уменьшена до 20% или меньше ранее предписанной дозы с целью недопущения возможного воздействия на систему кроветворения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Пациенты, перенесшие трансплантацию органов*

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

#### *Теofilлин*

При одновременном применении у здоровых добровольцев разовой дозы фебуксостата 80 мг и теofilлина 400 мг не наблюдалось какого-либо фармакокинетического взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Таким образом, одновременное применение фебуксостата в дозе 80 мг и теofilлина не несет риска увеличения концентрации теofilлина в плазме крови. Одновременное применение фебуксостата в дозе 120 мг и теofilлина не изучалось.

#### *Заболевания печени*

В третьей фазе комбинированных клинических исследований при применении фебуксостата у 5,0% пациентов наблюдались нарушения функции печени легкой степени тяжести. В связи с этим рекомендуется проводить оценку функции печени до назначения фебуксостата и затем регулярно во время лечения при наличии показаний.

#### *Заболевания щитовидной железы*

В долгосрочных расширенных открытых исследованиях отмечалось повышение ТТГ (>5,5 мкМЕ/мл) у пациентов, получавших фебуксостат в течение длительного времени. (5,5%). Фебуксостат-НАН следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции щитовидной железы.

#### *Вспомогательные вещества*

Лекарственное средство Фебуксостат-НАН содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями непереносимости лактозы, синдромом недостаточности лактазы или синдромом галактозной мальабсорбции.

### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### *Меркаптопурин/азатиоприн*

Учитывая механизм действия фебуксостата (ингибирование ксантиноксидазы), совместное назначение не рекомендуется. Ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может приводить к повышению концентрации меркаптопурина, азатиоприна в плазме крови и усилению их токсического действия. Исследований по изучению взаимодействия фебуксостата и веществ (кроме теofilлина), метаболизирующихся с участием ксантиноксидазы, у человека не проводилось.

На основании моделирования доклинических данных, в случае сопутствующего применения фебуксостата доза меркаптопурина/азатиоприна должна быть уменьшена до 20% или меньше ранее предписанной дозы с целью недопущения возможного воздействия на систему кроветворения (см. раздел «Меры предосторожности»).

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

2985 Б-2021

Исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата и других цитостатических препаратов не проводилось. В ходе основного испытания при синдроме распада опухоли пациентам с несколькими режимами химиотерапии, включая моноклональные антитела, назначался фебуксостат в дозе 120 мг. Однако во время данного испытания взаимодействия лекарственное средство - лекарственное средство и лекарственное средство - заболевание не изучались. Поэтому потенциального взаимодействия фебуксостата с одновременно применяемыми цитотоксическими химиопрепаратами нельзя исключить.

#### *Росиглитазон/субстраты изофермента CYP2C8*

*in vitro* фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP2C8. У здоровых добровольцев при одновременном применении 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки и разовой дозы 4 мг росиглитазона изменений фармакокинетических показателей росиглитазона и его метаболита N-дисметил росиглитазона отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии у фебуксостата свойств ингибитора изофермента CYP2C8 *in vivo*. При одновременном применении фебуксостата и росиглитазона (или других субстратов изофермента CYP2C8) коррекции дозы не требуется.

#### *Теofilлин*

Для оценки того, может ли ингибирование ксантиноксидазы сопровождаться повышением концентрации теofilлина в крови (что сообщалось для других ингибиторов ксантиноксидазы) было проведено исследование фебуксостата у здоровых лиц. При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теofilлина 400 мг изменений фармакокинетических показателей или переносимости теofilлина не наблюдалось, таким образом при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теofilлина особых мер осторожности не требуется. Одновременное применение фебуксостата в дозе 120 мг и теofilлина не изучалось.

#### *Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации*

Метаболизм фебуксостата зависит от активности ферментов уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ). Лекарственные средства, угнетающие процесс глюкуронизации, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и пробеницид, теретически могут оказывать влияние на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось увеличение показателей  $C_{max}$  фебуксостата на 28%, AUC - на 41% и  $t_{1/2}$  - на 26%. В клинических исследованиях одновременное применение фебуксостата и напроксена или других НПВС/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым повышением частоты возникновения побочных явлений.

Коррекции дозы при одновременном применении фебуксостата и напроксена не требуется.

#### *Индукторы глюкуронизации*

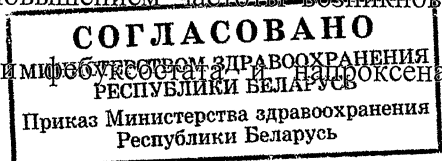
При одновременном применении фебуксостата с сильными индукторами глюкуронизации возможно усиление его метаболизма и снижение эффективности. При одновременном применении необходим контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови через 1-2 недели после начала терапии. При отмене индуктора глюкуронизации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

#### *Колхицин/индометацин/гидрохлортиазид/варфарин*

Фебуксостат можно применять одновременно с колхицином или индометацином без коррекции дозы.

Также не требуется коррекции дозы фебуксостата при одновременном применении с гидрохлортиазидом.

При одновременном применении фебуксостата с варфарином коррекции дозы варфарина не требуется. Одновременное применение фебуксостата (80 мг или 120 мг раз в сутки) с



2985 Б-2021

варфарином не оказывало влияния на фармакокинетику варфарина у здоровых добровольцев. Одновременное применение с фебуксостатом также не оказывало влияния на международное нормализованное отношение и активность фактора VII.

#### *Дезипрамин/субстраты изофермента CYP2D6*

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

#### *Антациды*

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

### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

#### *Беременность*

Ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия на течение беременности и здоровье плода/новорожденного. В исследованиях на животных не отмечено прямых или косвенных побочных действий препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода и процесс родов. Потенциальный риск для человека не известен. В связи с этим применение фебуксостата противопоказано во время беременности.

#### *Кормление грудью*

Неизвестно, выделяется ли фебуксостат в грудное молоко у человека. В исследованиях на животных отмечено, что действующее вещество переходит в грудное молоко и оказывает отрицательное влияние на развитие вскармливаемых новорожденных. Таким образом, нельзя исключить риск для грудных детей. В связи с этим фебуксостат противопоказан при грудном вскармливании.

#### *Фертильность*

Исследования фертильности на животных с использованием препарата в дозе до 48 мг/кг/сутки не обнаружили дозозависимого нежелательного влияния на фертильность (см. раздел 5.3). Действие фебуксостата на репродуктивную функцию у человека не известно.

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

Сообщалось о появлении сонливости, головокружения, парестезий и нечеткости зрения на фоне лечения фебуксостатом. В связи с этим пациентам, получающим фебуксостат, рекомендуется соблюдать осторожность в отношении управления транспортными средствами, обслуживания механизмов и других потенциально опасных видов деятельности до тех пор, пока они не будут твердо убеждены в отсутствии нежелательного влияния фебуксостата на эту деятельность.

### **4.8 Нежелательные эффекты**

#### *Обзор профиля безопасности*

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении фебуксостата по результатам клинических исследований и по данным постмаркетингового наблюдения являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. В большинстве случаев указанные

твердо убеждены в отсутствии  
**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

2985 Б-2021

явления характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы редкие случаи развития реакций гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами.

*Список нежелательных реакций*

Побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ).

Частота побочных эффектов основана на данных клинических исследований и постмаркетингового опыта применения у пациентов с подагрой.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко – панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз\*.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко – анафилактические реакции\*, гиперчувствительность к лекарственному средству\*.

*Эндокринные нарушения:* нечасто – повышение концентрации тиреотропного гормона в плазме крови.

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко – нечеткость зрения.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто\*\*\* – приступы подагры; нечасто – сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела; редко – снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия.

*Нарушения психики:* нечасто – снижение либидо, бессонница; редко – нервозность.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, гемипарез, сонливость, изменение вкусового восприятия, гипостезия, гипосмия (ослабление обоняния).

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* редко – шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто – фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, изменения на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел «Синдром распада опухоли»), синусовая тахикардия (см. раздел «Синдром распада опухоли»); редко – внезапная сердечная смерть\*.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, ощущение жара, геморрагии (см. раздел «Синдром распада опухоли»).

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто – диспноэ, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – диарея\*\*, тошнота; нечасто – боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспептические явления, запор, учащенный стул, метеоризм, дискомфорт в животе; редко – панкреатит, язвенный стоматит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – нарушение функции печени\*\*, нечасто – холелитиаз; редко – гепатит, желтуха\*, поражение печени\*.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – кожная сыпь (включая различные виды сыпи, упомянутые ниже с более низкой частотой); нечасто – дерматит, крапивница, кожный зуд, изменение цвета кожи, кожные поражения, петехии, макулярная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная 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, пустулярная сыпь, зудящая сыпь\*, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь, крапивница, гипергидроз.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто – артралгия, артрит, миалгия, скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, спазм мышц, мышечное напряжение, бурсит; редко – рабдомиолиз\*, скованность суставов, скованность скелетных мышц.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
г. Минск, 2021 г.



2985 Б-2021

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто — почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия; редко — тубулоинтерстициальный нефрит\*, императивные позывы на мочеиспускание.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто — эректильная дисфункция.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто — отеки; нечасто — повышенная утомляемость, боль в грудной клетке, дискомфорт в области грудной клетки; редко — жажда.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* нечасто — повышение активности амилазы в крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение содержания креатина в крови, повышение содержания креатинина в крови, снижение гемоглобина, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение концентрации холестерина в крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение содержания калия в крови; редко — повышение концентрации глюкозы в плазме крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови\*.

\* Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в период постмаркетингового наблюдения.

\*\* Неинфекционная диарея и нарушения со стороны печени, наблюдавшиеся в исследованиях III фазы, чаще встречались при одновременном применении колхицина.

\*\*\* Дополнительная информация относительно развития острых приступов подагры представлена в разделе «Меры предосторожности».

#### Описание отдельных нежелательных реакций

В период постмаркетингового применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпикодермальный некролиз, анафилактические реакции/шок. Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпикодермальный некролиз характеризуются возникновением прогрессирующей кожной сыпи в сочетании с буллезным поражением кожи или слизистых, а также раздражением глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут также проявляться следующими симптомами: кожные реакции, характеризующиеся инфильтративными макуло-папулезными высыпаниями; генерализованная или эксфолиативная сыпь, а также кожные поражения, отек лица, лихорадка, нарушения со стороны органов кроветворения, такие как тромбоцитопения и эозинофилия, а также вовлечение одного или нескольких органов (печени и почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит) (см. раздел «Меры предосторожности»).

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

#### Синдром распада опухоли

##### *Резюме профиля безопасности*

В рандомизированном, двойном слепом основном испытании фазы 3 FLORENCE (FLO-01), в котором сравнивались фебуксостат и аллопуринол (346 пациентов, получающих химиотерапию по поводу злокачественных гематологических заболеваний, со степенью риска развития синдрома распада опухоли от среднего до высокого), только у 22 (6,4%) пациентов в целом имели место нежелательные реакции, а именно у 11 (6,4%) пациентов в каждой группе лечения. Большинство нежелательных реакций были легкие или умеренные.

В целом, в ходе испытания FLORENCE каких-либо опасений в отношении безопасности дополнительно к предыдущему опыту применения фебуксостата у пациентов с подагрой выявлено не было, за исключением следующих трех нежелательных реакций.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



2985 Б-2021

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: кровотечение.

#### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

#### **4.9 Передозировка**

При передозировке лекарственного средства показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Противоподагрические средства. Средства, тормозящие образование мочевой кислоты.

Код АТХ: M04AA03.

#### Механизм действия

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у человека и образуется в ходе следующей реакции: гипоксантин → ксантин → мочевая кислота. На обоих этапах данной реакции в качестве катализатора выступает ксантиноксидаза. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола. Его терапевтическое действие основано на уменьшении сывороточной концентрации мочевой кислоты путем селективного ингибирования ксантиноксидазы. Фебуксостат представляет собой мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (NP-SIXO), его  $K_i$  (константа ингибирования) *in vitro* составляет менее 1 нМ. Показано, что фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. В терапевтических концентрациях фебуксостат не влияет на другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуанинфосфорибозилтрансфераза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пуригидролизфосфорилаза.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность фебуксостата была подтверждена в 3 фазе трех основных исследований (два основных исследования APEx и FACT и дополнительное исследование CONFIRMS, описанные ниже), которые включили 4101 пациентов с гиперурикемией и подагрой. В каждом из этих основных исследований 3 фазы фебуксостат эффективно снижал сывороточную концентрацию мочевой кислоты и поддерживал ее на должном уровне по сравнению с аллопуринолом. Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях была доля пациентов, у которых в течение последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании CONFIRMS фазы 3, результаты которого стали доступны после первой выдачи регистрационного удостоверения на фебуксостат, первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл на момент последнего визита. В эти исследования не включали пациентов, перенесших трансплантацию органов.

Исследование APEx: Исследование эффективности фебуксостата с контролем плацебо и аллопуринола фазы 3 (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEx) было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым с продолжительностью 28 недель. Всего было рандомизировано 1072 пациента: плацебо

СЕРТИФИЦИРОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Трипкс министерства здравоохранения

2985 Б-2021

( $n=134$ ), фебуксостат 80 мг 1 раз/сутки ( $n=267$ ), фебуксостат 120 мг 1 раз/сутки ( $n=269$ ), фебуксостат 240 мг 1 раз/сутки ( $n=134$ ) или аллопуринол 300 мг 1 раз/сутки ( $n=258$ ) для пациентов с исходной сывороточной концентрацией креатинина  $\leq 1,5$  мг/дл или 100 мг 1 раз/сутки ( $n=10$ ) для пациентов с исходной сывороточной концентрацией креатинина  $> 1,5$  мг/дл и  $\leq 2,0$  мг/дл). Для оценки безопасности фебуксостат назначали в дозе 240 мг (в 2 раза выше максимальной рекомендованной дозы).

Исследование APEx показало статистически достоверное преимущество обоих режимов лечения фебуксостатом 80 мг 1 раз/сутки и фебуксостатом 120 мг 1 раз/сутки по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг ( $n=258$ )/100 мг ( $n=10$ ) в уменьшении сывороточной концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Исследование FACT: Исследование эффективности фебуксостата с аллопуринолом-контролем (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фазы 3 было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым с продолжительностью 52 недели. Всего было рандомизировано 760 пациентов: фебуксостат 80 мг 1 раз/сутки ( $n=256$ ), фебуксостат 120 мг 1 раз/сутки ( $n=251$ ) или аллопуринол 300 мг 1 раз/сутки ( $n=253$ ).

Исследование FACT показало статистически достоверное преимущество обоих режимов - фебуксостат 80 мг 1 раз/сутки и фебуксостат 120 мг 1 раз/сутки по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг, в уменьшении и поддержании сывороточной концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Фебуксостат быстро уменьшал сывороточную концентрацию мочевой кислоты, причем данный эффект сохранялся на протяжении длительного времени. Уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке  $< 6,0$  мг/дл (357 мкмоль/л) отмечалось уже на второй неделе исследования и сохранялось в дальнейшем на протяжении лечения.

Исследование CONFIRMS: Исследование CONFIRMS было рандомизированным, контролируемым исследованием фазы 3, продолжительностью 26 недель, которое проводилось для оценки безопасности и эффективности фебуксостата в дозах 40 мг и 80 мг по сравнению с аллопуринолом в дозах 300 мг и 200 мг у пациентов с подагрой и гиперурикемией. Всего было рандомизировано 2269 пациентов: фебуксостат 40 мг 1 раз/сутки ( $n=757$ ), фебуксостат 80 мг 1 раз/сутки ( $n=756$ ), или аллопуринол 300/200 мг 1 раз/сутки ( $n=756$ ). По меньшей мере у 65% пациентов имелись нарушения функции почек от легкой до средней степени тяжести (с клиренсом креатинина 30-89 мл/мин). Проведение профилактики приступов подагры было обязательным на срок более 26 недель.

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

Согласовано  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

## 5.2 Фармакокинетические свойства

У здоровых добровольцев максимальная плазменная концентрация ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) для фебуксостата возрастали пропорционально дозе после однократного и многократного введения препарата в дозах от 10 мг до 120 мг. При дозах фебуксостата от 120 мг до 300 мг отмечалось большее, чем пропорциональное дозе, увеличение AUC. При введении в дозах 10 мг-240 мг каждые 24 часа накопления препарата не отмечено. Кажущийся средний терминальный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) фебуксостата составляет около 5-8 часов.

Фармакокинетические параметры у пациентов с гиперурикемией и подагрой, получавших фебуксостат, были сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев.

### Абсорбция

После приема внутрь фебуксостат быстро ( $t_{\max}$  1,0-1,5 часа) и хорошо (не менее 84%) всасывается. При однократном или многократном приеме внутрь фебуксостата в дозах 80 мг или 120 мг 1 раз в сутки  $C_{\max}$  составляет приблизительно 2,8-3,2 мкг/мл и 5,0-

2985 Б-2021

5,3 мкг/мл, соответственно. Абсолютная биодоступность фебуксостата в форме таблеток не изучалась.

При многократном приеме в дозе 80 мг 1 раз в сутки или однократном приеме в дозе 120 мг в сочетании с жирной пищей  $C_{\max}$  уменьшается соответственно на 49% и 38%, а AUC - на 18% и 16%. Однако это не сопровождается клинически значимым изменением степени уменьшения сывороточной концентрации мочевой кислоты (при многократном приеме в дозе 80 мг). Таким образом, фебуксостат можно принимать независимо от приема пищи.

#### Распределение

Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}/F$ ) для фебуксостата варьирует от 29 до 75 л после приема внутрь в дозе 10-300 мг. Степень связывания с белками плазмы (главным образом с альбумином) достигает 99,2% и не изменяется при повышении дозы от 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов препарата степень связывания с белками плазмы варьирует от 82% до 91%.

#### Биотрансформация

Фебуксостат подвергается активному метаболизму путем конъюгации с участием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохромов P450 (CYP). Всего описано четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита фебуксостата, три из которых обнаруживаются в плазме крови человека. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показано, что эти окисленные метаболиты образуются преимущественно под действием CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под действием УГТ 1A1, 1A8 и 1A9.

#### Элиминация

Фебуксостат выводится из организма через печень и почки. После приема внутрь фебуксостата, меченного радиоизотопом  $^{14}\text{C}$ , в дозе 80 мг приблизительно 49% выделялось с мочой в виде неизмененного фебуксостата (3%), ацилглюкуронида действующего вещества (30%), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (13%) и других неизвестных метаболитов (3%). Помимо почечной экскреции, приблизительно 45% выделялось с калом в виде неизмененного фебуксостата (12%), ацилглюкуронида действующего вещества (1%), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (25%) и других неизвестных метаболитов (7%).

#### Нарушение функции почек

При многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг не было отмечено изменений  $C_{\max}$  фебуксостата у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Средняя общая AUC фебуксостата увеличивалась примерно 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.  $C_{\max}$  и AUC активных метаболитов возрастали в 2 и 4 раза, соответственно. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

#### Нарушение функции печени

При многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг не было отмечено существенных изменений  $C_{\max}$  и AUC фебуксостата и его метаболитов у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Исследований препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводилось.

#### Возраст

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

Согласовано  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

2985 Б-2021

Пол

При многократном приеме фебуксостата внутрь  $C_{\max}$  и AUC фебуксостата у женщин были соответственно на 24% и 12% выше, чем у мужчин. Однако значения  $C_{\max}$  и AUC, скорректированные по массе тела, были сходны для обеих групп. В связи с этим изменения дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

Эффекты препарата наблюдались в доклинических исследованиях при экспозиции, во много раз превышающей максимальную экспозицию у человека.

Результаты фармакокинетического моделирования и симуляционного анализа данных, полученных на крысах, предполагают, что при совместном применении с фебуксостатом, доза меркаптопурина/азатиоприна для клинического применения должна быть снижена до 20% ранее назначенной дозы или ниже для того, чтобы избежать возможных гематологических эффектов (см. разделы 4.4 и 4.5).

*Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности*

Статистически достоверное повышение частоты опухолей мочевого пузыря (переходноклеточная папиллома и карцинома) отмечалось только у самцов крыс в группе максимальной дозы (приблизительно в 11 раз превышавшей экспозицию у человека) и было связано с отложением ксантиновых кристаллов. Значимого повышения частоты развития других опухолей в исследованиях на самцах и самках мышей и крыс не было выявлено. Полученные данные рассматривались как проявление видоспецифических особенностей метаболизма пуринов и состава мочи и клинического значения не имели.

В стандартных исследованиях на генотоксичность не было отмечено биологически значимых генотоксических эффектов фебуксостата.

Фебуксостат в дозе до 48 мг/кг/сутки внутрь не оказывал влияния на фертильность и репродуктивную функцию у самцов и самок крыс.

Данных о нарушении фертильности, тератогенных эффектах или вредном влиянии на плод не получено. При экспозиции, в 4,3 раза превышавшей рекомендованную человеку, у крыс наблюдалось усиление токсичности для матери с последующим понижением показателя отлучения от груди и замедлением развития потомства. В исследованиях на беременных крысах при экспозиции, в 4,3 раза превышавшей рекомендованную человеку, и на беременных кроликах при экспозиции, в 13 раз превышавшей рекомендованную человеку, тератогенных эффектов препарата отмечено не было.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

*Состав ядра таблетки:* микрокристаллическая целлюлоза, лактоза моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

*Состав оболочки:* Opadry II 85F23426 Orange (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, оксид железа желтый (E172), краситель желтый «Солнечный закат» (E110), оксид железа черный (E172)).

### 6.2. Несовместимость

Не применимо

### 6.3 Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения.

### 6.5 Форма выпуска и упаковка

По 14 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или из двухслойной пленки (ПВХ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

2985 Б-2021

Две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

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

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

[production@academpharm.by](mailto:production@academpharm.by)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первичной регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

09/2021

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.rceth.by>

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь