

Состав

действующее вещество: фебуксостат;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит фебуксостату 120 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая лактоза моногидрат, натрия кроскармеллоза; гидроксипропилцеллюлоза; натрия лаурилсульфат; лактоза; кремния диоксид коллоидный магния стеарат;

пленочная оболочка: поливиниловый спирт (Е 1203), титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль (макрогол 3350) (Е 1521), тальк (Е 553b), железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, продолговатой формы, двояковыпуклые, от бледно-желтого до желтого цвета, с гравировкой «120» на одной стороне и с гладкой поверхностью на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения подагры. Средства, которые подавляют образование мочевой кислоты. Код АТХ М04А А03.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у человека и образуется при такой реакции: гипоксантин → ксантин → мочевая кислота. Ксантиноксидаза является катализатором обоих этапов этой реакции. Фебуксостат является производным 2-арилтиазолу, терапевтическое действие которого связано с уменьшением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови путем селективного угнетения ксантиноксидазы. Фебуксостат - это мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (NP-SIXO), его K_i (константа угнетения) *in vitro* составляет менее 1 наномолях. Было показано, что фебуксостат значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. В терапевтических концентрациях фебуксостат не угнетает другие ферменты, участвующие в

метаболизме пуринов или пиримидинов.

Клиническая эффективность и безопасность.

Подагра

Эффективность фебуксостата была подтверждена в фазе 3 трех основных исследований (два основных исследования APEx и FACT и дополнительное исследование CONFIRMS, описаны ниже), которые включали 4101 пациента с гиперурикемией и подагрой. В каждом из этих основных исследований фазы 3 фебуксостат более эффективно снижал сывороточную концентрацию мочевой кислоты и поддерживал ее на должном уровне по сравнению с аллопуринолом. Первичной конечной точкой эффективности в исследованиях APEx и FACT была доля пациентов, у которых в течение последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании CONFIRMS фазы 3, результаты которого стали доступны после первой регистрации фебуксостату, 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 фебуксостату с контролем плацебо и аллопуринола фазы 3 (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEx) было рандомизированное, двойным слепым, многоцентровым продолжительностью 28 недель. Всего были рандомизированы 1072 пациентов: плацебо (n = 134), фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки (n = 267), фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки (n = 269), фебуксостат 240 мг 1 раз в сутки (n = 134) или аллопуринол (300 мг 1 раз в сутки (n = 258) для пациентов с исходной сывороточной концентрацией креатинина $\leq 1,5$ мг/дл или 100 мг 1 раз в сутки (n = 10) 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 фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки и фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг (n = 258)/100 мг (n = 10) в уменьшении концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Исследование FACT. Исследование эффективности фебуксостата с аллопуринол-контролем (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фазы 3 было рандомизированное, двойным слепым, многоцентровым продолжительностью 52 недели. Всего были рандомизированы 760 пациентов: фебуксостат 80 мг 1 раз в

сутки (n = 256), фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки (n = 251) и аллопуринол 300 мг 1 раз в сутки (n = 253).

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

В таблице представлены результаты оценки первичной конечной точки эффективности.

Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке <6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) при трех последних ежемесячных визитах

Исследование	Фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки	Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	Аллопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки 1
APEX (28 недель)	48% * (n=262)	65% *, # (n=269)	22% (n=268)
FAСТ (52 недели)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Объединенные результаты	51%* (n=517)	63%*, # (n=519)	22% (n=519)

1 Результаты у пациентов, получавших 100 мг 1 раз в сутки (n = 10: пациенты с исходной сывороточной концентрацией креатинина > 1,5 мг/дл и ≤ 2,0 мг/дл) или 300 мг 1 раз в сутки (n = 509), в процессе анализа были объединены.

* P <0,001 по сравнению с аллопуринолом, # p <0,001 по сравнению с дозой 80 мг.

При применении фебуксостату уменьшение сывороточной концентрации мочевой кислоты было быстрым и содержалось долго. Уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке до <6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) отмечалось уже на второй неделе исследования и сохранялось в дальнейшем в течение лечения.

Исследование CONFIRMS. Исследование CONFIRMS было рандомизированное контролируемое исследование 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 для пациентов с подагрой и гиперурикемией. Всего были рандомизированы 2269 пациентов: фебуксостат 40 мг 1 раз в сутки (n = 757), фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки (n =

756) и аллопуринол 300/200 мг 1 раз в сутки ($n = 756$). Не менее 65% пациентов имели нарушения функции почек легкой и средней степени (с клиренсом креатинина 30-89 мл/мин). Профилактика приступов подагры была обязательной в течение 26 недель.

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

Первичная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушениями функции почек

В исследовании APEx оценивали эффективность применения препарата с участием 40 пациентов с нарушениями функции почек (то есть с исходной сывороточной концентрацией креатинина $> 1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл). Таким пациентам, рандомизированное в группу аллопуринола дозу препарата уменьшали до 100 мг 1 раз в сутки. Первичная конечная точка эффективности была достигнута в группе с фебуксостатом в 44% пациентов (80 мг 1 раз в сутки), 45% (120 мг 1 раз в сутки) и 60% (240 мг 1 раз в сутки) по сравнению с 0% в группах аллопуринола 100 мг 1 раз в сутки и плацебо.

При этом клинически значимых различий в снижении концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты в процентах у здоровых добровольцев отмечено не было независимо от функционального состояния почек (58% в группе с нормальной функцией почек и 55% в группе с тяжелыми нарушениями функции почек).

Проспективный анализ, проведенный с участием пациентов с подагрой и нарушениями функции почек с помощью исследования CONFIRMS, показал, что фебуксостат был значительно эффективнее: уровень мочевой кислоты в сыворотке снижался до уровня $<6,0$ мг/дл по сравнению с таковым при применении аллопуринола 300 мг/200 мг у пациентов с подагрой и нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (65% испытуемых).

Первичная конечная точка в подгруппе пациентов с сывороточной концентрацией мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл

Выходная концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл отмечалась примерно у 40% пациентов (комбинированные исследования APEx и FAST). Среди этих пациентов первичная конечная точка эффективности (концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты $<6,0$ мг/дл в последние 3 визиты) была достигнута в подгруппе с фебуксостатом в 41% пациентов (80 мг 1 раз в сутки), у 48% пациентов (120 мг 1 раз в сутки) и у 66% пациентов (240 мг 1 раз в сутки) по сравнению с 9% в группе аллопуринола 300 мг/100 мг 1 раз в

сутки и 0% в группе плацебо.

По данным исследования CONFIRMS, доля пациентов, достигших первичной конечной точки эффективности (концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты $<6,0$ мг/дл в последний визит), в группе пациентов с исходной сывороточной концентрацией мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл, которые получали фебуксостат 40 мг 1 раз в сутки, составляла соответственно 27% (66/249), фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки 49% (125/254) и аллопуринол 300 мг/200 мг 1 раз в сутки 31% (72/230).

Клинические результаты: процент пациентов, нуждающихся в терапии приступов подагры

Исследование APEx. В течение 8-недельного профилактического периода пациенты с терапевтической группы фебуксостату 120 мг (36%), которые нуждались в терапии приступов подагры, сравнивались с пациентами, которые применяли фебуксостат 80 мг (28%), аллопуринол 300 мг (23%) и плацебо (20%). Частота приступов была выше после профилактического периода и со временем постепенно снижалась. От 46 до 55% пациентов проводили лечения приступов подагры с 8 недели и с 28 недели. Приступы подагры, возникшие в течение последних 4-х недель испытаний (24-28 недели), наблюдались у 15% пациентов (фебуксостат 80, 120 мг), 14% пациентов (аллопуринол 300 мг) и 20% пациентов (плацебо).

Исследование FACT. В течение 8-недельного профилактического периода пациенты с терапевтической группы фебуксостату 120 мг (36%), которые нуждались в терапии приступов подагры, сравнивались с пациентами обеих терапевтических групп, где применяли фебуксостат 80 мг (22%) и аллопуринол 300 мг (21%). После 8-недельного профилактического периода частота приступов увеличилась и со временем постепенно снизилась (64% и 70% пациентов, получавших лечение по поводу приступов подагры с 8-52 недели). Приступы подагры в течение последних 4-х недель испытаний (49-52 недели) наблюдались у 6-8% пациентов (фебуксостат 80 мг, 120 мг) и в 11% пациентов (аллопуринол 300 мг).

Доля пациентов, нуждающихся в лечении обострений подагры (исследование APEx и FACT), была ниже в группах, где средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке после лечения уменьшалась до $<6,0$ мг/дл, $<5,0$ мг/дл или $<4,0$ мг/дл по сравнению с группами, в которых средний уровень мочевой кислоты составлял $\geq 6,0$ мг/дл в последние 32 недели лечения (с 20-24 недели по 49-52 неделю).

Во время исследования CONFIRMS доля пациентов, нуждающихся лечения приступов подагры (1 день каждые 6 месяцев), составила 31% и 25% в группах, получавших соответственно фебуксостат 80 мг и аллопуринол. Различий в соотношении пациентов, нуждающихся в лечении приступов подагры, между группами, применяли фебуксостат 80 мг и 40 мг, не отмечалось.

Долгосрочные расширенные открытые исследования

Исследование EXCEL (C02-021). Исследование EXCEL было трехлетним, открытым, Мультицентровое, рандомизированное, расширенным, аллопуринол-контролируемым исследованием безопасности фазы 3, которое проводилось для оценки безопасности с участием пациентов, прошедших основные исследования фазы 3 (APEX или FACT). Всего в исследование было включено 1086 пациентов: фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки (n = 649), фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки (n = 292) и аллопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки (n = 145). Примерно для 69% пациентов коррекция терапии для достижения окончательного стабильного лечения не требовалось. Пациенты, уровне сывороточной концентрации мочевой кислоты в которых при трехкратном последовательном измерении составляли > 6,0 мг/дл, были исключены из исследования.

Уровни концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты с течением времени не изменились (например, в 91% и 93% пациентов, сначала применяли фебуксостат в дозах соответственно 80 мг и 120 мг, уровне сывороточной концентрации мочевой кислоты составляли <6,0 мг/дл 36-м месяце).

По данным трехлетнего наблюдения у менее чем 4% пациентов, нуждающихся в лечении приступов, отмечено уменьшение частоты приступов подагры на 16-24 месяца и 30-36 месяца (то есть более чем у 96% пациентов необходимость в лечении приступов отсутствует).

В 46% и 38% пациентов, получавших окончательное стабильное лечения фебуксостатом соответственно в дозе 80 или 120 мг 1 раз в сутки, наблюдалось полное исчезновение первичного пальпируемого тофуса от начала до последнего визита.

Исследование FOCUS (TMX-01-005) было пятилетним, открытым, Мультицентровое, расширенным исследованием безопасности фазы 2, проводившегося с участием пациентов, закончивших 4-недельный прием фебуксостату с двойным слепым дозировкой в испытании TMX-00-004. Исследование включало 116 пациентов, получавших сначала фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки. Для 62% пациентов для поддержания уровня сывороточной концентрации мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл коррекция дозы не требовалось,

а 38% пациентов нуждались в коррекции дозы для достижения окончательной стабильной концентрации.

Доля пациентов с уровнем сывороточной концентрации мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) во время последнего визита составляла более 80% (81-100%) для каждой из групп по дозе фебуксостату.

В фазе 3 клинических исследований у пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались незначительные изменения печеночных показателей (5,0%).

Частота данных изменений была сходна с таковой при применении аллопуринола (4,2%). В долгосрочных открытых расширенных исследованиях у пациентов, получавших фебуксостат (5,5%) или аллопуринол (5,8%) в течение длительного времени, отмечалось повышение уровня ТТГ ($> 5,5$ мкМО/мл).

Синдром лизиса опухоли (СЛП)

Эффективность и безопасность применения фебуксостату для профилактики и лечения при СЛП оценивали в исследовании FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат продемонстрировал лучшую и более быстрое действие по снижению уровня уратов сравнению с аллопуринолом.

FLORENCE представляло собой рандомизированное (1:1), двойное слепое, опорное исследования фазы III, проведенное для сравнения фебуксостат в дозировке 120 мг 1 раз в сутки и аллопуринола в дозировке 200-600 мг в сутки (средняя суточная доза аллопуринола) [$\pm$ стандартное отклонение]: $349,7 \pm 112,90$ мг) в условиях контроля концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Избранные пациенты должны были быть кандидатами для лечения аллопуринолом или не иметь доступа к расбуриказе. Первичные конечные точки представляли собой площадь под кривой концентрации мочевой кислоты в сыворотке (AUC sUA1-8) и изменение уровня креатинина в сыворотке (sC), с первого по восьмой день каждая.

К исследованию было включено 346 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию и имели среднюю/высокую степень риска развития СЛП. Среднее значение AUC sUA1-8 (мг $\times$ ч/дл) было значительно ниже при приеме фебуксостату ($514,0 \pm 225,71$ по сравнению с $708,0 \pm 234,42$; среднее наименьших квадратов для разницы: -196,794 [95% доверительного интервала: -238,600; -154,988]; $p < 0,0001$). Кроме того, средний сывороточный уровень мочевой кислоты был значительно ниже при применении фебуксостату, начиная с первых 24 часов лечения и в любой последующий момент времени. Статистически значимых различий по средним содержанием сывороточного креатинина (%) между фебуксостатом и аллопуринолом не было ($-0,83 \pm 26,98$ по сравнению с $-4,92 \pm 16,70$

соответственно; среднее наименьших квадратов для разницы: 4,0970 [95% доверительного интервала: -0,6467; 8,8406]; $p = 0,0903$). С учетом вторичных конечных точек, статистически значимых различий по частоте развития лабораторно подтвержденного СЛП не было (8,1% и 9,2% для фебуксостата и аллопуринола соответственно; относительный риск: 0,875 [95% доверительного интервала: 0,4408; 1,7369]; $p = 0,8488$) и клиники синдрома распада опухоли не было (1,7% и 1,2% для фебуксостата и аллопуринола соответственно; относительный риск: 0,994 [95% доверительного интервала: 0,9691; 1,0199]; $p = 1,0000$). Частота всех признаков и симптомов, возникших во время лечения, а также побочных реакций составляла 67,6% по сравнению с 64,7% и 6,4% по сравнению с 6,4% для фебуксостата и аллопуринола соответственно. В исследовании FLORENCE фебуксостат продемонстрировал лучшую и более быструю действие по снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом. Данные для сравнения фебуксостата и расбуриказы в настоящее время отсутствуют. Эффективность и безопасность применения фебуксостата не установлены для пациентов с острым тяжелым СЛП, например пациентов, у которых другие виды терапии для снижения уратов не действуют.

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме крови (t_{max}) и площадь под кривой (AUC) увеличивались пропорционально дозе после однократного и многократного применения фебуксостата в дозах от 10 до 120 мг. При дозах от 120 до 300 мг увеличение AUC было больше, чем пропорционально дозе. При применении доз 10-240 мг каждые 24 часа накопления фебуксостата не отмечалось. Предполагаемый средний терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) фебуксостата составлял примерно 5-8 часов. Был проведен популяционный анализ фармакокинетики/фармакодинамики по данным, полученным с участием 211 пациентов с гиперурикемией и подагрой, которые применяли фебуксостат в дозах 40-240 мг 1 раз в сутки. В целом полученные значения фармакокинетических параметров соответствуют таковым у здоровых добровольцев, которые, следовательно, является хорошей моделью для оценки фармакокинетики/фармакодинамики препарата у пациентов с подагрой.

Всасывания. Фебуксостат быстро (t_{max} (время достижения максимальной концентрации) 1,0-1,5 часа) и хорошо (по крайней мере 84%) всасывается. При однократном и многократном применении фебуксостата перорально в дозах 80 мг или 120 мг 1 раз в сутки максимальная концентрация соответственно составляет 2,8-3,2 мкг/мл и 5,0-5,3 мкг/мл. Абсолютное биодоступность таблеток фебуксостата не анализировали. При многократном применении в дозе 80 мг 1 раз в сутки или при однократном применении в дозе 120 мг в сочетании с

жирной пищей максимальная концентрация уменьшалась на 49% и 38%, а AUC - на 18% и 16% соответственно. Однако это не сопровождалось клинически значимыми изменениями степени уменьшения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (при многократном применении в дозе 80 мг). Итак фебуксостат можно применять независимо от приема пищи.

Распределение. Предполагаемый объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) для фебуксостата меняется от 29 до 75 л после перорального применения в дозе 10-300 мг. Степень связывания фебуксостата с белками плазмы крови (главным образом с альбумином) составляет 99,2% и не изменяется при повышении дозы с 80 до 120 мг. Для активных метаболитов фебуксостата степень связывания с белками плазмы крови колеблется от 82 до 91%.

Метаболизм. Фебуксостат активно метаболизируется путем конъюгации с участием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансферазы) и окисления при участии ферментов системы цитохрома P450 (CYP). Всего идентифицировано 4 фармакологически активных гидроксильных метаболитов фебуксостату, 3 из них были обнаружены в плазме человека. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что эти окисленные метаболиты образуются преимущественно под действием CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостат глюкуронид образуется главным образом под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1, 1A8 и 1A9.

Выведение. Фебуксостат выводится из организма через печень и почки. После перорального применения 14C-фебуксостату в дозе 80 мг примерно 49% выводилось с мочой в неизмененном виде фебуксостата (3%), ацилглюкуронида действующего вещества (30%), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (13%) и других неизвестных метаболитов (3%). Кроме почечной экскреции, примерно 45% дозы выводилось с калом в неизмененном виде фебуксостата (12%), ацилглюкуронида действующего вещества (1%), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (25%) и других неизвестных метаболитов (7%).

Почечная недостаточность.

При многократном применении фебуксостата в дозе 80 мг не было отмечено изменений St_{max} фебуксостата у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Средняя общая AUC фебуксостата увеличивалась примерно в 1,8 раза: от 7,5 мкг × час/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 13,2 мкг × час/мл у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. St_{max} и AUC активных метаболитов повышались в 2 и 4 раза соответственно. Однако пациентам с

почечной недостаточностью легкой или умеренной степени коррекция дозы лекарственного средства не нужна.

Печеночная недостаточность.

При многократном применении фебуксостата в дозе 80 мг не было отмечено существенных изменений C_{max} и AUC фебуксостата и его метаболитов у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Исследование лекарственного средства у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводилось.

Возраст.

При многократном пероральном применении фебуксостата не было отмечено существенных изменений AUC фебуксостата и его метаболитов у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

Пол.

При многократном пероральном применении фебуксостата C_{max} и AUC фебуксостата у женщин были на 24% и 12% выше соответственно, чем у мужчин. Однако максимальная концентрация и AUC, скорректированные по массе тела, были похожи для обеих групп, поэтому изменение дозы фебуксостата в зависимости от пола не нужна.

Показания

ЕВРОФЕБ в дозе 80 мг и 120 мг:

Лечение хронической гиперурикемии при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе.

ЕВРОФЕБ в дозе 120 мг:

Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов, подвергающихся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском синдрома лизиса опухоли (СЛП).

ЕВРОФЕБ показан взрослым пациентам.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любой другой вспомогательного вещества препарата, указанной в разделе «Состав».

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Меркаптопурин/азатиоприн.

В соответствии с механизмом своего действия фебуксостат подавляет ксантиноксидазы, поэтому одновременное применение не рекомендуется. Угнетение ксантиноксидазы может приводить к повышению концентрации обоих препаратов в плазме, что может вызвать токсическую реакцию. Исследование взаимодействия фебуксостата с препаратами, которые метаболизируются ксантиноксидазы, не проводились.

Исследование взаимодействия фебуксостата при цитотоксической химиотерапии не проводились. В процессе опорного исследования пациентам с СЛП с несколькими режимами химиотерапии предназначался фебуксостат в дозе 120 мг, включая моноклональные антитела. Однако во время этого исследования взаимодействия лекарственный препарат-лекарственный препарат и лекарственный препарат-заболевание не исследовались. Поэтому возможность взаимодействия с любыми цитотоксическими препаратами, совместно назначаются исключать нельзя.

Розиглитазон/субстраты CYP2C8.

Фебуксостат является слабым ингибитором CYP2C8 in vitro. В процессе исследования у здоровых добровольцев сочетанное применение 120 мг фебуксостату 1 раз в сутки и одноразовой перорально принятой дозы росиглитазона 4 мг не влияло на фармакокинетику росиглитазона и его метаболита N-дезметилрозиглитазону, демонстрирующий, что фебуксостат не угнетает фермент CYP2C8 in vivo. Таким образом, одновременное введение фебуксостату и росиглитазона или других субстратов CYP2C8 не требует коррекции дозы этих препаратов.

Теофиллин.

Проведено исследование взаимодействия фебуксостату с участием здоровых добровольцев для оценки влияния угнетение ксантиноксидазы на увеличение уровня теофиллина в циркулирующей крови, наблюдавшееся с другими ингибиторами ксантиноксидазы. Результаты исследования показали, что при одновременном применении фебуксостату в дозе 80 мг и теофиллина в дозе 400 мг не было никаких фармакокинетических взаимодействий или влияния на

безопасность теофиллина. Таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг можно применять одновременно с теофиллином без особых оговорок. Данных о дозы фебуксостату 120 мг нет.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации.

Метаболизм фебуксостату зависит от активности фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Лекарственные средства, подавляющие процесс глюкуронизации, например нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и пробенецид, теоретически могут влиять на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена по 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось усиление действия фебуксостата (C_{max} составляет 28%, AUC- 41%, $t_{1/2}$ 26%). В процессе клинических исследований применения напроксена и других НПВС/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым увеличением побочных реакций.

Фебуксостат можно применять одновременно с напроксеном без изменения их дозы.

Индукторы глюкуронизации.

Мощные индукторы фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы могут усиливать метаболизм и снижать эффективность фебуксостата. У пациентов, принимающих мощные индукторы глюкуронизации, рекомендуется контролировать уровень мочевой кислоты в плазме через 1-2 недели одновременной терапии. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение уровня фебуксостата в плазме.

Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин.

Фебуксостат можно применять одновременно с колхицином или индометацином без изменения дозы препаратов.

Также не нужно менять дозу фебуксостату при одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

Одновременное применение фебуксостату с варфарином не требует изменения дозы последнего. Применение у здоровых добровольцев фебуксостату (80 мг или 120 мг 1 раз в сутки) с варфарином не влияет на фармакокинетику последнего. Одновременное применение с фебуксостатом также не влияло на МНО и активность фактора VII.

Дезипрамин/субстраты CYP2D6.

По данным, полученным *in vitro*, фебуксостат является слабым ингибитором CYP2D6. В процессе исследований с участием здоровых добровольцев, получавших 120 мг фебуксостату 1 раз в сутки, наблюдалось увеличение AUC дезипрамина (субстрат CYP2D6) на 22%, что свидетельствует о слабой угнетающее действие фебуксостату на фермент CYP2D6 *in vivo*.

Таким образом, при одновременном применении фебуксостату и субстратов CYP2D6 нет необходимости менять их дозы.

Антацидные средства.

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид и алюминия гидроксид, отмечается задержка всасывания фебуксостату (примерно на 1 час) и уменьшение максимальной концентрации на 32%, однако AUC фебуксостату существенно не меняется, поэтому фебуксостат можно применять с антацидными средствами.

Особенности применения

Сердечно-сосудистые заболевания.

Лечение хронической гиперурикемии

Фебуксостат не рекомендуется применять пациентам с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью.

В исследованиях APEx и FACT в общей группе фебуксостата сравнению с группой аллопуринола сообщалось об увеличении количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (Anti-Platelet Trialists 'Collaboration (APTC)) (определение конечных точек в группе совместного анализа антитромбоцитарной терапии (APTC), в т. ч. с летальным исходом в связи с сердечно-сосудистым заболеванием, инфаркта миокарда без летального исхода, инсульта без летального исхода) (1,3 по сравнению с 0,3 случаев на 100 пациенто-лет), в отличие от исследования CONFIRMS (см. раздел «Фармакологические» для детального описания исследования). Частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (APTC), о которых сообщалось в комбинированных исследованиях фазы 3 (исследования APEx, FACT и CONFIRMS), составила 0,7 по сравнению с 0,6 случаев на 100 пациенто-лет. В рамках долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечно-сосудистых нарушений, о которых сообщалось, составляла 1,2 и 0,6 случаев на 100 пациенто-лет для фебуксостата и аллопуринола соответственно. Различия не были статистически достоверны, причинно-следственная связь между указанными нарушениями и применением фебуксостата отсутствовал.

Факторами идентифицированного риска у таких пациентов были выявлены заболевания, возникшие в результате атеросклероза и/или инфаркта миокарда или застойной сердечной недостаточности (в анамнезе).

Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском развития СЛП

Пациенты, подвергающиеся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском СЛП и применяют фебуксостат, при наличии клинических показаний находятся под наблюдением кардиолога.

Аллергия/гиперчувствительность на лекарственные средства.

В рамках постмаркетингового надзора были редкие сообщения о серьезных аллергических реакции/реакции гиперчувствительности, в том числе угрожающего жизни синдрома Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острых анафилактических реакций/шока. В большинстве случаев такие реакции наблюдались в течение первого месяца применения фебуксостата. В нескольких, но не у всех пациентов наблюдались нарушения функции почек и/или гиперчувствительность к аллопуринолу в анамнезе. Тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), в некоторых случаях были связаны с лихорадкой, гематологической, почечной или печеночной недостаточностью.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах гиперчувствительности/аллергии, а также за ними следует наблюдать по развитию таких реакций. При появлении серьезных аллергических реакций/реакции гиперчувствительности, синдром Стивенса-Джонсона в том числе, применение фебуксостату надо немедленно прекратить, поскольку раннее прекращение применения улучшает прогноз. Если у пациента развилась аллергическая реакция/реакция гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, и острые анафилактические реакции/шок, то повторное назначение фебуксостату противопоказано.

Обострение (нападение) подагры.

Лечение фебуксостатом следует начинать только в период после обострения болезни. Фебуксостат может спровоцировать приступ подагры в начале лечения за счет изменения уровня мочевой кислоты в сыворотке через выход уратов из депо. В начале лечения фебуксостатом рекомендуется назначить НПВС или колхицин на срок не менее 6 месяцев для профилактики приступов подагры.

При развитии приступа подагры на фоне применения фебуксостата лечение продолжают. Одновременно проводят соответствующую индивидуальную терапию обострения подагры. При длительном применении фебуксостата частота и тяжесть приступов подагры уменьшаются.

Отложения ксантинов.

У пациентов с ускоренным образованием уратов (например, на фоне злокачественных новообразований и их лечения или при синдроме Леша-Нихана) возможно существенное увеличение абсолютной концентрации ксантинов в моче, что в редких случаях сопровождается их отложением в мочевыводящих путях. Этого не наблюдалось в опорном клиническом исследовании фебуксостату при СЛП. Из-за ограниченности опыта применения фебуксостат не показан пациентам при синдроме Леша-Нихана.

Меркаптопурин/азатиоприн.

Фебуксостат не рекомендуется применять пациентам, которые одновременно получают меркаптопурин/азатиоприн.

Если комбинации нельзя избежать, состояние пациентов следует тщательно контролировать. Рекомендуется снижение дозы меркаптопурина или азатиоприна избежание возможных гематологических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов.

Опыта применения фебуксостату этой категории пациентов нет, поэтому применение препарата не показано.

Теofilлин.

Однократное одновременное применение фебуксостату в дозе 80 мг и теофиллина в дозе 400 мг не показало никаких фармакокинетических взаимодействий. Фебуксостат в дозе 80 мг можно применять одновременно с теофиллином без риска повышения концентрации теофиллина в плазме крови. Данных о дозе фебуксостату 120 мг нет.

Заболевания печени.

В процессе комбинированной фазы 3 клинических исследований в 5,0% пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались незначительные изменения печеночных показателей, поэтому рекомендуется проверять функциональные печеночные показатели до назначения фебуксостата и во время лечения при наличии показаний.

Заболевания щитовидной железы.

В 5,5% пациентов, получавших фебуксостат течение длительного времени, наблюдалось повышение показателя ТТГ ($> 5,5$ мкМО/мл) при долгосрочных открытых расширенных исследованиях. Поэтому лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции щитовидной железы.

Лактоза.

Лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы/галактозы препарат не показан.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Были сообщения о развитии сонливости, головокружения, парестезии и нарушение четкости зрения на фоне применения фебуксостату. Поэтому пациентам, которые применяют фебуксостат, рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в отсутствии вышеупомянутых побочных реакций.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния на течение беременности и здоровье плода/новорожденного. В процессе исследований на животных не было отмечено его прямого или косвенного побочного влияния на течение беременности, развитие эмбриона/плода и течение родов. Потенциальный риск для человека неизвестен. Фебуксостат не следует применять во время беременности.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает фебуксостат в грудное молоко. Исследования на животных показали, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает негативное влияние на развитие новорожденных, которых кормят этим молоком. Риск попадания препарата в грудное молоко не может быть исключен.

Фебуксостат не следует применять в период кормления грудью.

Фертильность

Исследование фертильности на животных при применении в дозе 48 мг/кг/сут не выявили зависимости побочных реакций от дозы. Действие фебуксостата на репродуктивную функцию человека неизвестна.

Способ применения и дозы

Дозировка

Подагра.

Рекомендуемая доза ЕВРОФЕБА составляет 80 мг 1 раз в сутки перорально, независимо от приема пищи. Если концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) после 2-4 недель лечения, следует рассмотреть повышение дозы ЕВРОФЕБУ до 120 мг 1 раз в сутки. Эффект лекарственного средства оказывается довольно быстро, что делает возможным повторное определение концентрации мочевой кислоты через 2 недели. Целью лечения является уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке и поддержание ее на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Продолжительность профилактики приступов подагры рекомендуется не менее 6 месяцев.

Синдром лизиса опухоли (СЛП).

Рекомендуемая доза ЕВРОФЕБА составляет 120 мг 1 раз в сутки перорально, независимо от приема пищи.

Применение еврофеба следует начинать за два дня до начала цитотоксической терапии и продолжать не менее 7 суток, однако продолжительность терапии можно продлить до 9 суток в соответствии с продолжительностью химиотерапии и клинической оценки.

Пациенты пожилого возраста.

Для этой категории пациентов коррекция дозы не требуется.

Почечная недостаточность.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) эффективность и безопасность применения лекарственного средства изучено недостаточно. Пациентам с нарушениями функции почек легкой или

умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность.

Исследование эффективности и безопасности применения фебуксостату у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью) не проводилось.

Подагра. При нарушении функции печени легкой степени рекомендуемая доза составляет 80 мг. Опыт применения лекарственного средства при нарушении функции печени средней степени ограничен.

СЛП. С опорного исследования фазы III (FLORENCE) были исключены только субъекты с печеночной недостаточностью тяжелой степени. Для пациентов, которые были включены в исследование, коррекция дозы в связи с состоянием функции печени не требуется.

Способ применения

Для перорального применения.

ЕВРОФЕБ применяется перорально, независимо от приема пищи.

Дети

Безопасность и эффективность применения фебуксостату детям в возрасте до 18 лет не установлены. Данные по применению отсутствуют.

Передозировка

В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Побочные реакции

Резюме профиля безопасности.

Наиболее частыми побочными реакциями в клинических исследованиях (4072 пациентов, применявших дозу от 10 мг до 300 мг) и в процессе постмаркетингового надзора у пациентов с подагрой были обострения (приступы) подагры, нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, сыпь и отеки. Эти побочные реакции имели в большинстве случаев легкий или средней степени тяжести. Были сообщения о редких случаях серьезных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, некоторые из них

сопровождались системными реакциями.

В нижеследующей таблице указаны побочные реакции, которые возникают при применении фебуксостата пациентами и классифицированы следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$) и редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$). Частота развития основывается на исследованиях и постмаркетинговом опыте по пациентам с подагрой.

В каждой группе по частоте развития побочных реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Побочные реакции, которые наблюдались у пациентов с подагрой.

Со стороны крови и лимфатической системы	Редко: панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз *
Со стороны иммунной системы	Редко: анафилактические реакции *, гиперчувствительность к препарату *
Со стороны эндокринной системы	Нечасто: повышение уровня тиреостимулирующего гормона крови
Со стороны органов зрения	Редко: затуманенное зрение
Со стороны питания и обмена веществ	Часто ***: обострение (приступы) подагры
	Нечасто: сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела
	Редко: снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия
Со стороны психики	Нечасто: снижение либидо, бессонница
	Редко: нервозность
Со стороны нервной системы	Часто: головная боль
	Нечасто: головокружение, парестезии, гемипарез, сонливость, изменение вкуса, гипестезия, ослабление обоняния
Со стороны органов слуха и лабиринта	Редко: шум в ушах
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Нечасто: фибрилляция предсердий, сердцебиение, отклонения от нормы на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. «Синдром лизиса опухоли»), синусовая тахикардия (см. «Синдром лизиса опухоли»)

Со стороны сосудистой системы	Нечасто: артериальная гипертензия, приливы, приливы с ощущением жара, кровотечения (см. «Синдром лизиса опухоли»)
Со стороны дыхательной системы	Нечасто: одышка, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: диарея **, тошнота
	Нечасто: боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в желудке или кишечнике
	Редко: панкреатит, язвы в области рта
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто: нарушение функции печени **
	Нечасто: желчнокаменная болезнь
	Редко: гепатит, желтуха * печеночная недостаточность *
Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани	Часто: высыпания (в том числе высыпания с более низкой частотой возникновения, см. Ниже)
	Нечасто: дерматит, крапивница, зуд, изменение окраски кожи, повреждения кожи, петехии, пятнистый сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезные высыпания

Редко: токсический эпидермальный некролиз *, синдром Стивенса-Джонсона *, ангионевротического отека *, реакции на препарат, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами *
генерализованные высыпания (серьезные) * эритема, эксфолиативный высыпания, фолликулярные высыпания, везикулезные высыпания, пустулезные высыпания, зудящие высыпания *
эритематозные высыпания, кореподобная высыпания, алопеция, повышенная потливость

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Нечасто: боль в суставах, артрит, боли в мышцах, скелетно-мышечная боль, слабость в мышцах, судороги мышц, скованность мышц, бурсит
	Редко: рабдомиолиз * скованность суставов, костно-мышечная скованность
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто: почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия
	Редко: тубулоинтерстициальный нефрит * настойчивые позывы к мочеиспусканию
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто: эректильная дисфункция
Со стороны организма в целом	Часто: отеки
	Нечасто: повышенная утомляемость, боль в груди, ощущение дискомфорта в груди
	Редко: жажда

Дополнительные методы исследований	Нечасто: повышение уровня амилазы в крови, уменьшение количества тромбоцитов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, уменьшение количества лимфоцитов в крови, повышение уровня креатина в крови, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня гемоглобина крови, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение уровня холестерина в крови, снижение гематокрита, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, повышение уровня калия в крови
	Редко: повышение уровня глюкозы в крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня КФК в крови *

* Побочные реакции, которые наблюдались в пределах постмаркетингового наблюдения.

** Диарея и отклонения результатов функциональных проб печени от нормы, требовали терапии наблюдались в исследованиях фазы 3, развивались чаще у пациентов, получавших сопутствующую терапию колхицином.

*** См. раздел «Фармакологические» по частоте обострений (приступов) подагры, наблюдавшиеся в фазе 3 индивидуальных рандомизированных контролируемых исследований.

Описание отдельных побочных реакций.

В рамках постмаркетингового надзора были сообщения о редких случаях серьезных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и анафилактические реакции/шок. Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз характеризуется прогрессирующим кожным высыпанием с буллезным поражением кожи или слизистых оболочек и раздражением слизистой оболочки глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут проявляться такими симптомами: кожными реакциями, характеризующихся инфильтрированными макулопапулезными высыпаниями, генерализованными или эксфолиативными высыпаниями, а также поражениями кожи, отеком лица, лихорадкой, гематологическими нарушениями, такими как тромбоцитопения и эозинофилия, и поражением отдельных органов или нескольких органов (печень и почки, в том числе тубулоинтерстициальный нефрит).

Обострения (приступы) подагры обычно наблюдались вскоре после начала лечения и в течение первых месяцев лечения. Частота приступов подагры снижалась со временем. При применении фебуксостата рекомендуется профилактика острых приступов подагры.

Синдром лизиса опухолей (СЛП)

Резюме профиля безопасности

В процессе рандомизированного, двойного слепого опорного исследования фазы 3 FLORENCE (FLO-01), в котором сравнивали фебуксостат и аллопуринол (346 пациентов, подвергающихся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском СЛП), только у 22 (6,4%) пациентов наблюдались побочные реакции, а именно в 11 (6,4%) пациентов в каждой группе лечения. Большинство побочных реакций были легкой или умеренной степени.

В целом в процессе исследования FLORENCE каких-либо дополнительных подозрений относительно безопасности применения фебуксостата пациентам с подагрой не было, за исключением нижеуказанных трех побочных реакций.

Со стороны сердца.

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия.

Со стороны сосудистой системы.

Нечасто: кровотечения

Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Сообщение о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет наблюдение за соотношением польза/риск по данному лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Специальные условия хранения не требуются. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Генефарм СА.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

18-й км Марафонос Авеню, Паллини Аттика, 15351, Греция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).