ЛП-№(000611)-(РГ-RU) от 03.03.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Азурикс®

Регистрационный номер

Торговое наименование

Азурикс®

Международное непатентованное наименование

Фебуксостат

Лекарственная форма

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

действующее вещество: фебуксостат 80 мг или 120 мг;

вспомогательные вещества: маннитол, натрия кроскармеллоза, натрия гидрокарбонат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, тальк, кремния диоксид коллоидный (аэросил);

вспомогательные вещества для оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), титана диоксид, тальк, краситель железа оксид желтый.

Описание

Двояковыпуклые таблетки продолговатой формы со скругленными концами, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоподагрическое средство – ксантиноксидазы ингибитор.

Код АТХ: M04AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена в организме человека, образующимся в результате каскада реакции гипоксантин - ксантин - мочевая кислота. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола и представляет собой сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (константа ингибирования *in vitro*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 формы) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, ороти-динмонофосфатдекарбоксилаза или пурин-нуклеозидфосфорилаза.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь фебуксостат быстро и почти полностью (не менее 84 % от принятой дозы) всасывается из желудочно-кишечного тракта. При многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг или однократном в дозе 120 мг одновременно с приемом жирной пищи максимальная концентрация фебуксостата в плазме крови (C_{max}) снижалась соответственно на 49 % и 38 %, а AUC - на 18 % и 16 %, соответственно. Однако это не оказало влияния на клиническую эффективность снижения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (при многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг), в связи с этим фебуксостат можно принимать независимо от приема пищи.

C_{max} достигается через 1,0–1,5 часа после приема внутрь и составляет 2,8–3,2 мкг/мл при однократном приеме внутрь дозы 80 мг и 5,0–5,3 мкг/мл при однократном приеме дозы 120 мг. Абсолютная биодоступность фебуксостата в форме таблеток не изучалась.

При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозах 10 мг–240 мг 1 раз в сутки кумуляции не отмечалось.

Распределение

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

Метаболизм

Фебуксостат метаболизируется путем конъюгации с участием уридиндифосфатглюкуро-нилтрансферазы (УДФГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохромов Р450 (CYP). Было выделено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита, из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

которых три обнаруживаются в плазме крови человека. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показано, что окисленные метаболиты образуются преимущественно под воздействием изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под воздействием изоферментов УГТ 1А1, УГТ 1А8 и УГТ 1А9.

Выведение

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

После приема внутрь фебуксостата, меченого радиоизопотом ^{14}C в дозе 80 мг, приблизительно 49 % выделяется почками: в неизмененном виде - около 3 %, в виде ацилглюкуронида – 30 %, в виде окисленных метаболитов и их конъюгатов – 13 %, в виде других метаболитов – 3 %.

Приблизительно 45 % фебуксостата выводится через кишечник: в виде неизмененного фебуксостата – 12 %, ацилглюкуронида – 1 %, окисленных метаболитов и их конъюгатов – 25 %, других метаболитов – 7 %. Кажущийся период полувыведения фебуксостата ($T_{1/2}$) составляет 5–8 часов.

Фармакокинетика в особых группах

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 балов) и средней (класс В по шкале Чайлд-Пью: 7–9 баллов) степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследований фармакокинетики фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью: 10–15 баллов) не проводилось.

Пожилой возраст

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

AUC, скорректированные по массе тела пациента, были схожими для обеих групп. Таким образом, коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Показания к применению

Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т. ч. 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)**.

Препарат предназначен для применения у взрослых.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ;
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести, класс С по шкале Чайлд – Пью (10–15 баллов);
- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- детский возраст до 18 лет;
- беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

отмечено прямого и косвенного неблагоприятного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода и процесс родов.

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Азурикс® принимают один раз в сутки, независимо от приема пищи.

Подагра

Рекомендованная начальная доза составляет 80 мг препарата Азурикс® один раз в сутки.

Через 2–4 недели рекомендуется контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови; если показатель превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л), доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки.

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

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

Синдром распада опухоли

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

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Подагра

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 (клиренс креатинина < 30 мл/мин) эффективность и безопасность фебуксостата изучены недостаточно.

Побочное действие

Принимая во внимание различный характер течения подагры и синдрома распада опухоли, нежелательные реакции (НР) применения фебуксостата при данных нозологиях действия представлены раздельно.

Подагра

Наиболее частыми НР у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, головная боль, тошнота, кожная сыпь и отеки. В большинстве случаев указанные явления характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы редкие случаи развития реакций гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами.

Возможные НР приведены ниже в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения по нисходящей частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения).

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

Со стороны крови и лимфатической системы

Редко: панцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические реакции*, реакции гиперчувствительности*.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль;

Нечасто: головокружение, парестезия, гемипарез, сонливость, изменение вкусового восприятия, гипостезия, гипосмия (ослабление обоняния).

Со стороны эндокринной системы

Нечасто: повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови.

Со стороны обмена веществ и питания

Часто: приступы подагры***;

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Редко: снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия.

Нарушения психики

Нечасто: снижение либидо, бессонница;

Редко: нервозность.

Со стороны органа зрения

Редко: нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко: шумы в ушах.

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").

Со стороны сосудов

Нечасто: повышение артериального давления, "приливы" крови к лицу, ощущение жара, геморрагии (см. раздел "Синдром распада опухоли").

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: диспноэ, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, боль в грудной клетке, чувство дискомфорта в области грудной клетки.

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.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: нарушение функции печени**;

Нечасто: холелитиаз;

Редко: гепатит, желтуха*, поражение печени*.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: 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: токсикодермальный некролиз*, синдром Стивенса – Джонсона*, ангионевротический отек*, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами* (см. раздел "Особые указания"), тяжелые формы генерализованной сыпи*,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

эритема, эксфолиативная сыпь, фолликулярная сыпь, везикулярная сыпь, пустулярная сыпь, зудящая сыпь*, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь, алопеция, гипергидроз.

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 мышц.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия;

Редко: тубулоинтерстициальный нефрит*, императивные позывы на мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы

Нечасто: эректильная дисфункция.

Общие расстройства

Часто: отеки;

Нечасто: повышенная утомляемость;

Редко: жажда.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение активности амилазы в плазме крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение содержания креатина и креатинина в плазме крови, снижение гемоглобина, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение содержания калия в плазме крови.

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

* НР, 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 в разделе "Особые указания".

Описание отдельных НР

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В период постмаркетингового применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), включая синдром Стивенса – Джонсона, токсикодермальный некролиз, анафилактические реакции и шок.

Синдром Стивенса – Джонсона и токсикодермальный 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 обычно наблюдаются вскоре после начала применения препарата 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 фебукостата и аллопуринола (346 пациентов, получавших химиотерапию по поводу гемобластозов и имеющих риск развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого), побочные эффекты были отмечены у 22 пациентов (6,4 %). В обеих группах (группе фебуксостата и группе аллопуринола) частота возникновения побочных эффектов была одинаковой (по 11 пациентов, 6,4 %). В большинстве случаев НР характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В целом, за исключением трех НР, указанных ниже, по результатам исследования FLORENCE каких-либо особенностей профиля безопасности фебуксостата в дополнение к таковому при подагре отмечено не было.

Со стороны сердца

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия.

Со стороны сосудов

Нечасто: геморрагии.

Передозировка

При передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Меркаптопурин/азатиоприн

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Одновременное применение с меркаптопурином, азатиоприном не рекомендуется, т. к. 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, метаболизирующихся с участием ксантиноксидазы, не проводилось.

Цитостатики

Исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата и цитостатических препаратов не проводилось. В исследовании FLORENCE фебуксостат в дозе 120 мг применялся при синдроме распада опухоли у пациентов, подвергавшихся цитостатической терапии различного вида (в т. ч., терапии моноклональными антителами). Тем не менее, так как исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата с цитотоксическими препаратами не проводилось, потенциального взаимодействия фебуксостата с одновременно применяемыми цитотоксическими химиопрепаратами нельзя исключить.

Росиглитазон/субстраты изофермента CYP2C8

По данным *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.

Теофиллин

При применении других ингибиторов ксантиоксидазы одновременно с теофиллином было отмечено увеличение концентрации теофиллина в плазме крови. При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг изменений фармакокинетических показателей или переносимости теофиллина не наблюдалось, таким образом при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина особых мер осторожности не требуется. Изучение одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ). Лекарственные препараты, угнетающие процесс глюкуронизации, например, нестероидные противовоспалительные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

препараты (НПВП) и пробеницид, теоретически могут оказывать влияние на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось увеличение показателей C_{max} фебуксостата на 28 %, AUC - на 41 % и $T_{1/2}$ - на 26 %. В клинических исследованиях одновременное применение фебуксостата и напроксена или других НПВП/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 C_{max} 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.

Одновременное применение фебуксостата (80 мг или 120 мг раз в сутки) с варфарином не влияет на фармакокинетику варфарина, МНО (международное нормализованное отношение) и активность фактора VII у здоровых добровольцев. При одновременном применении фебуксостата с варфарином коррекции дозы варфарина не требуется.

Дезипрамин/субстраты изофермента CYP2D6

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

Антациды

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид или алюминия гидроксид, отмечается снижение всасывания фебуксостата (приблизительно на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

1 час) и уменьшение C_{max} на 32 %, однако AUC фебуксостата существенно не изменяется. Таким образом, фебуксостат можно принимать одновременно с антацидами.

Особые указания

Острый приступ подагры

Применение препарата следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Для профилактики приступов подагры при отсутствии противопоказаний рекомендуется одновременное применение НПВП или колхицина в течение не менее 6 месяцев.

При развитии приступа на фоне применения препарата, прием следует продолжить и одновременно проводить соответствующее лечение острого приступа подагры. При длительном применении препарата частота возникновения и тяжесть приступов подагры уменьшаются.

Отложение ксантинов

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

Меркаптопурин/азатиоприн

Одновременное применение с меркаптопурином, азатиоприном не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения, для снижения токсического действия на систему кроветворения рекомендуется уменьшение дозы меркаптопурина/ азатиоприна и тщательное медицинское наблюдение.

Теофиллин

При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг не отмечалось изменений фармакокинетических показателей. Таким образом, одновременное применение фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина не несет риска увеличения концентрации теофиллина в плазме крови. Изучение одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Аллергические реакции и реакции гиперчувствительности

В период постмаркетингового применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), включая синдром Стивенса – Джонсона, токсикодермальный некролиз, анафилактические реакции и шок.

В большинстве случаев данные реакции развивались в течение первого месяца применения препарата. У части пациентов в анамнезе имелась почечная недостаточность и/или реакции гиперчувствительности на фоне применения аллопуринола.

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

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

В случае возникновения тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса – Джонсона, необходимо немедленно прекратить применение препарата (более ранняя отмена ассоциирована с лучшим прогнозом). Повторное применение препарата не рекомендуется.

Сердечно-сосудистые заболевания

Применение препарата не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью.

В исследованиях APEX и FACT (в отличие от исследования CONFIRMS) в общей группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола отмечалось увеличение количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, определенных в соответствии с системой, разработанной группой по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ) и включающих в себя смерть от сердечно-сосудистых причин, нелетальный инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода) – 1,3 по сравнению с 0,3 случаев на 100 пациенто-лет. Согласно объединенным данным клинических исследованиях III фазы (исследования APEX, FACT и CONFIRMS) частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 0,7 в сравнении с частотой 0,6 случаев на 100 пациенто-лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В рамках долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечно-сосудистых нарушений ГСААТ составила 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 приемом фебуксостата не была установлена. В качестве факторов риска развития указанных событий у пациентов было установлено наличие в анамнезе следующих состояний: атеросклероз и/или инфаркт миокарда, или застойная сердечная недостаточность.

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

У пациентов, получающих цитостатическую терапию гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного, применение препарата при наличии показаний должно проводиться под наблюдением кардиолога.

Заболевания печени

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

Перед назначением препарата рекомендуется провести оценку функции печени, а при наличии показаний – также во время применения.

Заболевания щитовидной железы

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При приеме препарата возможно появление сонливости, головокружения, парестезии и нечеткости зрения и, как следствие, снижение реакции и способности к концентрации внимания, поэтому во время применения препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг и 120 мг.

По 10, 14, 15, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.02.2022 № 3922
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Условия хранения

При температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей

АО «АЛИУМ», Россия.

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Выпускающий контроль качества

Московская обл., г.о. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru