

Состав

действующее вещество: febuxostat;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит фебуксостата 80 мг;

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

пленочное покрытие: поливиниловый спирт (Е 1203), титана диоксид (Е 171), макрогол 3350 (Е 1521), тальк (Е 553b), железа оксид желтый (Е 172), вода очищенная.

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 «80» или «120» на одной стороне и с гладкой поверхностью на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения подагры. Лекарственные средства, подавляющие образование мочевой кислоты. Фебуксостат. Код АТХ М04А А03.

Фармакодинамика

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у человека и образуется во время такой реакции: гипоксантин → ксантин → мочевая кислота. Ксантиноксидаза является катализатором обоих этапов этой реакции. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола, терапевтическое действие которого связано с уменьшением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови путем селективного угнетения ксантиноксидазы. Фебуксостат – это мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, его K_i (константа угнетения) *in vitro* составляет менее 1 нМ. Доказано, 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, как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибосилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пуриннуклеозидфосфорилаза.

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой соотношение концентрации ко времени (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.

Всасывание. Фебуксостат быстро (t_{max} (время достижения максимальной концентрации) – 1,0-1,5 часа) и хорошо (84 %) всасывается. При однократном и многократном применении фебуксостата перорально в дозах 80 мг или 120 мг 1 раз в сутки C_{max} соответственно составляет 2,8-3,2 мкг/мл и 5,0-5,3 мкг/мл. Абсолютную 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 C_{max} 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 плазме крови (при многократном применении в дозе 80 мг). Таким образом, лекарственное средство 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 с белками плазмы крови (главным образом с альбумином) составляет 99,2 % и не изменяется при повышении дозы от 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 уридинфосфатглюконилтрансферазы (УДФ-глюконилтрансферазы) и окисления при участии ферментов системы цитохрома P450 (CYP). Всего описано 4 фармакологически активных гидроксильных метаболитов фебуксостата: 3 из них были обнаружены у человека в плазме крови. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что эти окисленные метаболиты образуются преимущественно под действием CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под действием

УДФ-глюконилтрансферазы 1A1, 1A8, 1A9.

Выведение. Фебуксостат выводится из организма через печень и почками. После перорального применения 14С-фебуксостата 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 % выводилось с калом в неизмененном виде фебуксостата (12 %), ацилглюкуронида действующего вещества (1 %), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (25 %) и других неизвестных метаболитов (7 %).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При многократном применении фебуксостата в дозе 80 мг не было отмечено изменений C_{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. C_{max} и AUC активных метаболитов повышались в 2 и 4 раза соответственно. Однако пациентам с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой 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 Чайлда-Пью) и умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Исследования лекарственного средства у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) не проводились.

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 % соответственно выше, 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 нужно.

Показания

Для дозирования 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.

Для дозирования 120 мг

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

Лекарственное средство показано взрослым пациентам.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Меркаптопурин/азатиоприн

В соответствии с механизмом своего действия фебуксостат подавляет ксантиноксидазу, его одновременное применение с меркаптопуринном и азатиоприном не рекомендуется. Угнетение ксантиноксидазы может приводить к повышению концентрации обоих лекарственных средств в плазме крови, что может вызвать токсическую реакцию. Исследования взаимодействия фебуксостата с лекарственными средствами, которые метаболизируются ксантиноксидазой, не проводилось.

Исследования взаимодействия фебуксостата при цитотоксической химиотерапии не проводились.

В ходе исследования пациентам с СЛО с несколькими режимами химиотерапии назначали фебуксостат в дозе 120 мг, включая моноклональные антитела. Однако во время этого исследования взаимодействия лекарственное средство-

лекарственное средство и лекарственное средство-заболевание не исследовались. Поэтому возможные взаимодействия с любыми цитотоксическими лекарственными средствами, которые совместно назначаются, исключать нельзя.

Розиглитазон/субстраты CYP2C8

Фебуксостат является слабым ингибитором CYP2C8 *in vitro*. В ходе исследования у здоровых добровольцев, параллельное применение 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки и однократной дозы розиглитазона 4 мг не влияло на фармакокинетику розиглитазона и его метаболита N-дезметил розиглитазона, что демонстрирует, что фебуксостат не угнетает CYP2C8 фермент *in vivo*. Таким образом, при одновременном применении фебуксостата и розиглитазона или других CYP2C8 субстратов коррекция дозы этих лекарственных средств не нужна.

Теofilлин

Проведено исследование взаимодействия фебуксостата с участием здоровых добровольцев для оценки влияния угнетения ксантиноксидазы на увеличение уровня теofilлина в циркулирующей крови, наблюдавшееся с другими ингибиторами ксантиноксидазы. Результаты показали, что одновременное применение фебуксостата в дозе 80 мг и теofilлина в дозе 400 мг не показало никаких фармакокинетических взаимодействий или влияния на безопасность теofilлина. Таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг можно применять одновременно с теofilлином без особых предупреждений. Данных о дозе фебуксостата 120 мг нет.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Лекарственные средства, подавляющие процесс глюкуронизации, например нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и пробенецид, теоретически могут изменять 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 ходе клинических исследований применение напроксена и других НПВС/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым увеличением побочных реакций.

Фебуксостат можно применять одновременно с напроксеном без изменения дозы этих лекарственных средств.

Индукторы глюкуронизации

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

Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин

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

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

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

Дезипрамин/субстраты CYP2D6

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

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

Антацидные средства

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид и алюминия гидроксид, отмечается задержка всасывания фебуксостата (примерно на 1 час) и уменьшение C_{max} на 32 %, однако AUC фебуксостата существенно не меняется, поэтому фебуксостат можно сочетать с применением антацидных средств.

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 по сравнению с группой аллопуринола сообщали об увеличении количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (Anti-Platelet Trialists Collaboration (APTС)) (определение конечных точек в группе совместного анализа антитромбоцитарной терапии АРТС, 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. Частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы АРТС, о которых сообщали в исследованиях, в комбинированных исследованиях фазы III (исследование APEX, FACT и CONFIRMS) составляла 0,7 по сравнению с 0,6 случаев на 100 пациенто-лет для фебуксостата и аллопуринола соответственно. В рамках долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечно-сосудистых нарушений, о которых сообщалось, 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 применением фебуксостата отсутствовала. Факторами идентифицированного риска у таких пациентов были выявленные заболевания, возникшие в результате атеросклероза и/или инфаркта миокарда или застойной сердечной недостаточности в анамнезе.

Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском развития (СЛЮ)

Пациенты, подвергающиеся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском синдрома лизиса опухоли СЛЮ, и применяющие фебуксостат, при наличии клинических показаний находятся под наблюдением кардиолога.

Аллергия на лекарственные средства/гиперчувствительность

В рамках постмаркетингового надзора были редкие сообщения о серьезных аллергических реакциях/реакциях гиперчувствительности, в том числе угрожающего жизни синдрома Стивенса-Джонсона, о токсическом эпидермальном некролизе и острых анафилактических реакциях/шоке. В большинстве случаев такие реакции наблюдались в течение первого месяца применения фебуксостата. В нескольких 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 относительно развития таких реакций. При появлении серьезных аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, в том числе синдрома Стивенса-Джонсона, применение фебуксостата надо немедленно прекратить, поскольку раннее прекращение применения улучшает прогноз. Если у пациента имели место аллергическая реакция/реакция гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, и острые анафилактические реакции/шок, то повторное назначение фебуксостата противопоказано.

Обострение (приступ) 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 плазме крови 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 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 Леш-Нихана) возможно существенное увеличение абсолютной концентрации ксантинов в моче, сопровождающееся их отложением в мочевыводящих путях. Этого не наблюдалось в опорном клиническом исследовании фебуксостата при СЛЮ. Из-за ограниченности опыта применения фебуксостата при таком состоянии лекарственное средство не показано пациентам.

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 во избежание возможных гематологических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

Опыта применения фебуксостата этой категории пациентов нет, поэтому применение им лекарственного средства не показано.

Теofilлин.

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

Заболевания печени

В ходе комбинированной фазы III клинических исследований 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 в течение длительного времени, наблюдалось повышение ТТГ (> 5,5 мкМЕ/мл) во время долгосрочных открытых расширенных исследований. Поэтому лекарственное средство следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции щитовидной железы.

Важная информация о вспомогательных веществах

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы/галактозы оно не показано.

Лекарственное средство содержит натрий, поэтому пациентам, применяющим натрий-контролируемую диету, следует соблюдать осторожность при его применении.

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

Були повідомлення про розвиток сонливості, запаморочення, парестезії та порушення чіткості зору на тлі застосування фебуксостату, тому пацієнтам, які застосовують фебуксостат, рекомендується бути обережними при керуванні

автотранспортними засобами та роботі з іншими механізмами, поки вони не будуть впевнені у відсутності вищезазначених побічних реакцій.

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 ходе исследований на животных не было замечено его прямого или косвенного побочного влияния на течение беременности, развитие эмбриона/плода и течение родов. Потенциальный риск для человека неизвестен. В связи с вышеизложенным применение фебуксостата противопоказано при беременности.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли фебуксостат в грудное молоко. Исследования на животных показали, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает негативное влияние на развитие новорожденных, которых кормят грудью. Риск попадания лекарственного средства в грудное молоко не может быть исключен. В связи с вышеизложенным применение фебуксостата в период кормления грудью противопоказано.

Фертильность

Исследования фертильности на животных в дозе 48 мг/кг/сутки не выявили зависимости побочных реакций от дозы. Действие фебуксостата на репродуктивную функцию человека неизвестно.

Способ применения и дозы

Подагра

Рекомендуемая доза 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 фебуксостата до 120 мг 1 раз в сутки. Эффект лекарственного средства проявляется довольно быстро, что делает возможным повторное определение концентрации мочевой кислоты через 2 недели. Целью лечения является уменьшение концентрации мочевой кислоты и поддержание ее на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Продолжительность профилактики приступов подагры составляет не менее 6 месяцев.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Рекомендуемая доза составляет 120 мг 1 раз в сутки. Применяют перорально, независимо от приема пищи. Применение Эфстата следует начинать за два дня до начала цитотоксической терапии и продолжать не менее 7 суток: однако прием препарата можно продлить до 9 суток в соответствии с продолжительностью химиотерапии и клинической оценки.

Почечная недостаточность.

Пациентам с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) эффективность и безопасность лекарственного средства изучены недостаточно.

Печеночная недостаточность

Исследования эффективности и безопасности фебуксостата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) не проводили.

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

Синдром лизиса опухоли (СЛО). Пациентам с легкой или средней степенью печеночной недостаточности коррекция дозы в связи с состоянием функции печени не требуется.

Пациенты летного возраста

Для этой категории пациентов коррекция дозы не требуется.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов

Опыта применения фебуксостата этой категории пациентов нет, поэтому применение лекарственного средства не показано.

Способ применения

Применяют внутрь независимо от приема пищи.

Дети

Применение фебуксостата пациентам в возрасте до 18 лет не показано из-за отсутствия опыта его применения в педиатрии.

Передозировка

В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Побочные реакции

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

В нижеприведённой 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 относительно пациентов с подагрой. В каждой группе по частоте развития побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Побочные реакции, которые наблюдались в фазе 3 комбинированных рандомизированных расширенных долгосрочных исследований и в период постмаркетингового наблюдения у пациентов с подагрой

Классы систем органов	Побочные реакции по частоте
Со стороны крови и лимфатической системы	Редко: панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз*.

Со стороны иммунной системы	Редко: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические реакции*.
Со стороны эндокринной системы	Нечасто: повышение уровня тиреостимулирующего гормона крови.
Со стороны органов зрения	Редко: затуманенное зрение.
Со стороны обмена веществ, метаболизма	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 и органов чувств	Часто: головная боль. Нечасто: головокружение, парестезия, гемипарез, сонливость, изменение вкуса, ослабление обоняния, гипестезия.
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Редко: шум в ушах.

Со стороны сердца	<p>Нечасто: фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, отклонения от нормы на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»), синусовая тахикардия (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»).</p>
Со стороны сосудов	<p>Нечасто: артериальная гипертензия, приливы, приливы с ощущением жара, кровотечения (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»).</p>
Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения	<p>Нечасто: одышка, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель.</p>
Со стороны желудочно-кишечного тракта	<p>Часто: диарея**, тошнота.</p> <p>Нечасто: боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в желудке или кишечнике.</p> <p>Редко: панкреатит, язвы в области рта.</p>

<p>Со стороны печени и желчевыводящих путей</p>	<p>Часто: нарушения функции печени**.</p> <p>Нечасто: желчекаменная болезнь.</p> <p>Редко: гепатит, желтуха*, печеночная недостаточность*.</p>
---	--

Со стороны кожи и
подкожной клетчатки

Часто: высыпания (в том числе высыпания с более низкой частотой возникновения).

Нечасто: дерматит, крапивница, зуд, изменение окраски кожи, повреждения кожи, петехии, пятнистая сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезные высыпания.

Редко: токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, ангионевротический отёк*, реакции на лекарственное средство, которые сопровождаются эозинофилией и системными симптомами*, генерализованные высыпания (серьезные)*, эритема, эксфолиативные, фолликулярные, везикулезные, пустулезные, зудящие*, эритематозные, кореподобные высыпания, алоpecia, повышенная потливость.

<p>Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани</p>	<p>Нечасто: боль в суставах, артрит, боли в мышцах, скелетно-мышечная боль, слабость в мышцах, судороги мышц, скованность мышц, бурсит.</p> <p>Редко: рабдомиолиз*, скованность суставов, костно-мышечная скованность.</p>
<p>Со стороны почек и мочевыделительной системы</p>	<p>Нечасто: почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия.</p> <p>Редко: тубулоинтерстициальный нефрит*, императивные позывы к мочеиспусканию.</p>
<p>Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез</p>	<p>Редко: эректильная дисфункция.</p>
<p>Общие нарушения</p>	<p>Часто: отёки.</p> <p>Нечасто: повышенная утомляемость, боль в груди, ощущение дискомфорта в груди.</p> <p>Редко: жажда.</p>

Лабораторные показатели

Нечасто: повышение уровня амилазы в крови, уменьшение количества тромбоцитов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, уменьшение количества лимфоцитов в крови, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня гемоглобина в 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 креатинфосфокиназы в крови*.

* Побочные реакции, которые наблюдались в пределах посмаркетингового анализа.

** Диарея и отклонения результатов функциональных проб печени от нормы, которые требовали терапии, наблюдались во время клинических исследований, развивались чаще у пациентов, получавших сопутствующую терапию колхицином.

*** Обострения (приступы) подагры обычно наблюдались вскоре после начала лечения и в течение первых месяцев лечения. Частота приступов подагры снижалась со временем.

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 характеризуются прогрессирующим кожным высыпанием с буллезным поражением кожи или слизистых оболочек и раздражением слизистой оболочки глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут проявляться такими симптомами: кожной реакцией в виде инфильтрированной макулопапулезной сыпи, генерализованного или эксфолиативного высыпания, 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 фебуксостату рекомендуется профилактика острых приступов подагры.

Синдром лизиса опухолей (СЛП)

Резюме профиля безопасности

В ходе рандомизированного, двойного слепого опорного исследования фазы 3 FLORENCE (FLO-01), в котором сравнивали фебуксостата 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 (в 11 (6,4 %) пациентов в каждой группе лечения). Большинство побочных реакций были легкой или умеренной степени.

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

Со стороны сердца:

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, желудочковая тахикардия.

Со стороны сосудистой системы:

Нечасто: кровотечения.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере; по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Дженефарм СА.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

18 км Мерезонос Аве, Паллини Аттика, 15351, Греция.

Источник инструкции

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