

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПОДАГРАТ

(PODAGRAT)

Склад:

діюча речовина: febuxostat;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату гемігідрат еквівалентно фебуксостату 80 мг або 120 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, метакрилатний сополімер (тип А), заліза оксид жовтий (E 172), натрію гідрокарбонат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: капсулоподібні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від блідо-жовтого до жовтого кольору, з тисненням «80» або «120» з одного боку і гладкі – з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринів у людини і утворюється під час такої реакції: гіпоксантин → ксантин → сечова кислота. Ксантиноксидаза є каталізатором обох етапів цієї реакції. Фебуксостат є похідним 2-арилтіазолу, терапевтична дія якого пов'язана зі зменшенням концентрації сечової кислоти в сироватці крові шляхом селективного інгібування ксантиноксидази. Фебуксостат – це потужний і селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази (NP-SIXO), його K_i (константа інгібування) *in vitro* становить менше 1 наномоля. Доведено, що фебуксостат значною мірою інгібує активність як окисненої, так і відновленої форми ксантиноксидази. У терапевтичних концентраціях фебуксостат не інгібує

інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів або піримідинів, таких як гуаніндезаміназа, гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза або пуриннуклеозидфосфорилаза.

Клінічна ефективність та безпека

Подагра

Ефективність фебуксостату була продемонстрована у процесі трьох опорних досліджень фази 3 (два опорні дослідження APEX і FACT та додаткове дослідження CONFIRMS), які включали пацієнтів із гіперурикемією і подагрою. У кожному з цих опорних досліджень фебуксостат продемонстрував кращу здатність знижувати концентрацію сечової кислоти у сироватці крові та підтримувати її на належному рівні порівняно з алопуринолом.

Дослідження APEX: дослідження ефективності фебуксостату з контролем алопуринолом і плацебо (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) тривалістю 28 тижнів.

Дослідження APEX показало статистично значущу перевагу в обох групах лікування фебуксостатом 80 мг 1 раз на добу і фебуксостатом 120 мг 1 раз на добу порівняно з групою лікування, яка отримувала алопуринол у звичайній дозі 300 мг/100 мг, у зменшенні сироваткової концентрації сечової кислоти нижче 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Дослідження FACT: дослідження ефективності фебуксостату з контролем алопуринолом (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) тривалістю 52 тижні.

Дослідження FACT показало статистично значущу перевагу в обох групах лікування фебуксостатом 80 мг 1 раз на добу і фебуксостатом 120 мг 1 раз на добу порівняно з групою лікування, яка отримувала алопуринол у звичайній дозі 300 мг, у зменшенні та підтриманні сироваткової концентрації сечової кислоти нижче 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Дослідження CONFIRMS: дослідження CONFIRMS тривалістю 26 тижнів, яке проводилося для оцінки безпеки та ефективності фебуксостату в дозах 40 мг і 80 мг порівняно з алопуринолом у дозах 300 мг і 200 мг для пацієнтів з подагрою і гіперурикемією.

Проспективно запланований аналіз даних пацієнтів з подагрою і порушеннями функції нирок у дослідженні CONFIRMS показав, що фебуксостат був статистично значущо ефективнішим у зниженні рівня сечової кислоти в сироватці крові до < 6,0 мг/дл порівняно з таким при застосуванні алопуринолу 300 мг/200 мг у пацієнтів з подагрою і порушеннями функції нирок від легкого до середнього ступеня (65 % досліджуваних пацієнтів).

Післяреєстраційні довгострокові дослідження

Під час дослідження CARES порівнювали результати серцево-судинних захворювань при застосуванні фебуксостату та алопуринолу в пацієнтів із подагрою та основними серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, включаючи інфаркт міокарда, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, процедуру коронарної або церебральної ревазуляризації, інсульт, госпіталізацію з приводу транзиторної ішемічної атаки, захворювання периферичних судин або цукровий діабет з ознаками мікроангіопатії або макроангіопатії.

Частота летальних випадків від серцево-судинних патологій була вищою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу.

Частота летальних випадків з усіх причин також була вищою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу, що в основному обумовлювалося більш високим рівнем летальності від серцево-судинних патологій у цій групі (див. розділ «Особливості застосування»).

Темпи прийнятої госпіталізації з приводу серцевої недостатності, госпіталізації з приводу аритмії, що не пов'язана з ішемією, венозними тромбоемболічними випадками, і госпіталізації з приводу перехідних ішемічних нападів були порівнянними для фебуксостату та алопуринолу.

Фармакокінетика.

У здорових добровольців максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) та площа під кривою залежності концентрації сечової кислоти у плазмі крові від часу (AUC) збільшувалися пропорційно дозі після одноразового та багаторазового застосування фебуксостату в дозах від 10 мг до 120 мг. При застосуванні фебуксостату в дозах від 120 мг до 300 мг збільшення AUC було більш ніж дозопропорційним. При застосуванні доз від 10 мг до 240 мг кожні 24 години накопичення фебуксостату не спостерігалось. Передбачуваний середній термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) фебуксостату становив приблизно 5–8 годин.

Був проведений популяційний аналіз фармакокінетики/фармакодинаміки за даними, отриманими за участю пацієнтів із гіперурикемією і подагрою, які застосовували фебуксостат у дозах 40–240 мг 1 раз на добу. В цілому отримані значення фармакокінетичних параметрів фебуксостату відповідають таким у здорових осіб, що вказує на те, що здорові особи є репрезентативними для оцінки фармакокінетики/фармакодинаміки препарату у пацієнтів з подагрою.

Всмоктування

Фебуксостат швидко ($t_{\max}$ (час досягнення максимальної концентрації) 1,0–1,5 години) і добре (принаймні 84 %) всмоктується. При одноразовому та багаторазовому застосуванні фебуксостату перорально у дозах 80 мг або 120 мг 1 раз на добу $C_{\max}$ становить 2,8–3,2 мкг/мл та 5,0–5,3 мкг/мл відповідно. Абсолютну біодоступність таблеток фебуксостату не досліджували.

При багаторазовому пероральному застосуванні у дозі 80 мг 1 раз на добу або при одноразовому застосуванні у дозі 120 мг у поєднанні з жирною їжею $C_{\max}$ зменшувалася на 49 % та 38 %, а AUC – на 18 % та 16 % відповідно. Однак це не супроводжувалося клінічно значущими змінами ступеня зменшення рівня сечової кислоти у сироватці крові (при багаторазовому застосуванні у дозі 80 мг). Таким чином, фебуксостат можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Передбачуваний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{ss}/F) для фебуксостату варіює в діапазоні від 29 л до 75 л після перорального застосування у дозі 10–300 мг. Ступінь зв'язування фебуксостату з білками плазми крові (головним чином з альбуміном) становить 99,2 % і є стабільним у діапазоні концентрацій, яких було досягнуто при застосуванні доз 80 мг або 120 мг. Для активних метаболітів фебуксостату ступінь зв'язування з білками плазми крові варіює в діапазоні від 82 % до 91 %.

Метаболізм

Фебуксостат значною мірою метаболізується шляхом кон'югації за участю ферментної системи

уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФ-глюкуронілтрансферази) та окиснення за участю системи цитохрому Р450 (СYP). Усього ідентифіковано 4 фармакологічно активних гідроксильних метаболіти фебуксостату, 3 з них були виявлені у плазмі крові людини. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини засвідчили, що ці окиснені метаболіти утворюються переважно під дією СYP1A1, СYP1A2, СYP2C8 або СYP2C9, тоді як фебуксостату глюкуронід утворюється головним чином під дією УДФ-глюкуронілтрансферази 1A1, 1A8 та 1A9.

Виведення

Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату в дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею у вигляді незміненого фебуксостату (3 %), ацилглюкуроніду діючої речовини (30 %), її відомих окиснених метаболітів та їхніх кон'югатів (13 %) та інших невідомих метаболітів (3 %). Крім екскреції зі сечею, приблизно 45 % дози виводилося з калом у вигляді незміненого фебуксостату (12 %), ацилглюкуроніду діючої речовини (1 %), її відомих окиснених метаболітів та їх кон'югатів (25 %) та інших невідомих метаболітів (7 %).

Ниркова недостатність

При багаторазовому застосуванні фебуксостату в дозі 80 мг не було відмічено змін $C_{\max}$ фебуксостату у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого, помірного або важкого ступеня порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Середня загальна AUC фебуксостату збільшувалася приблизно у 1,8 раза від 7,5 мкг × год/мл у пацієнтів з нормальною функцією нирок до 13,2 мкг × год/мл у пацієнтів з нирковою недостатністю важкого ступеня. $C_{\max}$ та AUC активних метаболітів підвищувалися у 2 і 4 рази відповідно. Проте пацієнтам з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Печінкова недостатність

При багаторазовому застосуванні фебуксостату в дозі 80 мг не було зафіксовано значущих змін $C_{\max}$ та AUC фебуксостату та його метаболітів у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого (клас А за шкалою Чайлда-П'ю) та помірного (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) ступеня порівняно з особами з нормальною функцією печінки. Дослідження застосування лікарського засобу у пацієнтів з печінковою недостатністю важкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) не проводилося.

Вік

При багаторазовому пероральному застосуванні фебуксостату не було відмічено значущих змін AUC фебуксостату та його метаболітів у пацієнтів літнього віку порівняно зі здоровими добровольцями молодшого віку.

Стать

При багаторазовому пероральному застосуванні фебуксостату $C_{\max}$ та AUC фебуксостату у жінок були відповідно на 24 % та 12 % вищими, ніж у чоловіків. Однак $C_{\max}$ та AUC, скориговані за масою тіла, були подібними для обох груп. Корекція дози препарату залежно від статі не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Подаграт 80 мг та 120 мг:

Подаграт показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів (у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час або в анамнезі).

Подаграт 120 мг:

Подаграт показаний для профілактики та лікування гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП).

Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Меркаптопурин/азатіоприн

Відповідно до механізму своєї дії фебуксостат пригнічує ксантиноксидазу, тому його супутнє застосування з цими лікарськими засобами не рекомендується. Пригнічення ксантиноксидази фебуксостатом може призводити до підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові, що може спричинити мієлотоксичну реакцію.

У разі одночасного застосування з фебуксостатом дозу меркаптопурину/азатіоприну слід зменшити до 20 % або менше від раніше призначеної дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Адекватність запропонованого коригування дози, яке базувалося на моделюванні та імітаційному аналізі доклінічних даних на щурах, була підтверджена результатами клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів за участю здорових добровольців, які отримували азатіоприн 100 мг окремо та зменшену дозу азатіоприну (25 мг) у комбінації з фебуксостатом (40 мг або 120 мг).

Немає даних щодо безпеки застосування фебуксостату під час цитотоксичної хіміотерапії.

Дослідження взаємодії фебуксостату з іншими цитотоксичними хіміопрепаратами не проводилися.

У процесі опорного дослідження пацієнтам із СЛП, які отримували декілька схем хіміотерапії,

включаючи моноклональні антитіла, призначали фебуксостат у дозі 120 мг на добу. Однак під час цього дослідження взаємодії «лікарський засіб–лікарський засіб» і «лікарський засіб–захворювання» не досліджувалися. Тому можливість взаємодії з будь-якими цитотоксичними лікарськими засобами, що призначаються сумісно, виключати не можна.

Розиглітазон/субстрати CYP2C8

Фебуксостат є слабким інгібітором CYP2C8 *in vitro*. У процесі дослідження у здорових добровольців одночасне застосування 120 мг фебуксостату 1 раз на добу та одноразової перорально прийнятої дози розиглітазону 4 мг не впливало на фармакокінетику розиглітазону та його метаболіту N-дезметилпрозиглітазону, що демонструє, що фебуксостат не є інгібітором ферменту CYP2C8 *in vivo*. Таким чином, одночасне введення фебуксостату і розиглітазону або інших субстратів CYP2C8 не вимагає будь-якої корекції дози для цих лікарських засобів.

Теофілін

Проведено дослідження з оцінки взаємодії фебуксостату за участю здорових добровольців для оцінки впливу пригнічення ксантиноксидази на збільшення рівня теофіліну в циркулюючій крові подібно до того, як це спостерігалось при застосуванні інших інгібіторів ксантиноксидази. Результати дослідження показали, що при одночасному застосуванні фебуксостату в дозі 80 мг 1 раз на добу та одноразової дози теофіліну 400 мг не було жодної фармакокінетичної взаємодії або впливу на безпеку теофіліну. Таким чином, фебуксостат у дозі 80 мг можна застосовувати одночасно з теофіліном без особливих застережень. Даних щодо застосування фебуксостату в дозі 120 мг немає.

Напроксен та інші інгібітори глюкуронідації

Метаболізм фебуксостату залежить від активності ферментів групи УДФ-глюкуронілтрансферази. Лікарські засоби, що пригнічують процес глюкуронідації, наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та пробенецид, теоретично можуть впливати на виведення фебуксостату. У здорових добровольців при одночасному застосуванні фебуксостату та напроксену 250 мг 2 рази на добу спостерігалось посилення дії фебуксостату ($C_{\max}$ становить 28 %, AUC – 41 %, $t_{1/2}$ – 26 %). У процесі клінічних досліджень застосування напроксену або інших НПЗП/інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) не супроводжувалося будь-яким клінічно значущим збільшенням побічних реакцій.

Фебуксостат можна одночасно застосовувати з напроксом без коригування їх дози.

Індуктори глюкуронідації

Потужні індуктори ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази можуть посилювати метаболізм та зменшувати ефективність фебуксостату. У пацієнтів, які застосовують потужні індуктори глюкуронідації, рекомендується контролювати рівень сечової кислоти у плазмі крові через 1–2 тижні після початку лікування. І навпаки, при припиненні застосування індуктора глюкуронідації можливе підвищення рівня фебуксостату у плазмі крові.

Колхіцин/індометацин/гідрохлортіазид/варфарин

Фебуксостат можна одночасно застосовувати з колхіцином або індометацином без коригування дози фебуксостату або діючої речовини, яку приймають одночасно.

Також не потрібно змінювати дозу фебуксостату при одночасному застосуванні з

гідрохлортіазидом.

Одночасне застосування фебуксостату з варфарином не вимагає зміни дози останнього. Застосування здоровим добровольцям фебуксостату (80 мг або 120 мг 1 раз на добу) з варфарином не впливало на фармакокінетику останнього. Одночасне застосування з фебуксостатом також не впливало на міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) та активність фактора VII.

Дезипрамін/субстрати CYP2D6

За даними, отриманими *in vitro*, фебуксостат є слабким інгібітором CYP2D6. У процесі досліджень за участю здорових добровольців, які отримували 120 мг фебуксостату 1 раз на добу, спостерігалось збільшення AUC дезипраміну (субстрат CYP2D6) в середньому на 22 %, що свідчить про слабку інгібуючу дію фебуксостату на фермент CYP2D6 *in vivo*. Таким чином, одночасне застосування фебуксостату з іншими субстратами CYP2D6 не вимагає будь-якої корекції дози для цих лікарських засобів.

Антациди

При одночасному пероральному застосуванні з антацидами, що містять магнію гідроксид та алюмінію гідроксид, відмічається сповільнення всмоктування фебуксостату (приблизно на 1 годину) та зменшення $C_{\max}$ на 32 %, однак суттєвої зміни AUC не спостерігалось. Тому фебуксостат можна застосовувати з антацидними засобами.

Особливості застосування.

Серцево-судинні захворювання

У пацієнтів із серйозними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, з інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) під час розробки препарату та в одному післяреєстраційному дослідженні (CARES) спостерігали більшу кількість серцево-судинних порушень, що загрожують життю, при застосуванні фебуксостату порівняно з алопуринолом.

Однак наступне післяреєстраційне дослідження (FAST) показало, що застосування фебуксостату не поступалося алопуринолу за частотою виникнення серцево-судинних порушень, що загрожують життю та без загрози для життя.

Лікування цієї групи пацієнтів слід проводити з обережністю та регулярно контролювати їх стан.

У дослідженнях APEX та FAST у загальній групі фебуксостату порівняно з групою алопуринолу відмічалось кількісне збільшення кількості порушень з боку серцево-судинної системи (Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)) (визначення кінцевих точок у групі сумісного аналізу антитромбоцитарної терапії (APTC), у т. ч. з летальним наслідком у зв'язку зі серцево-судинним захворюванням, інфаркту міокарда без летального наслідку, інсульту без летального наслідку) (1,3 порівняно із 0,3 випадку на 100 пацієнто-років), на відміну від дослідження CONFIRMS (див. розділ «Фармакодинаміка»). Частота порушень з боку серцево-судинної системи (APTC) за об'єднаними даними

досліджень фази 3 (дослідження APEX, FACT та CONFIRMS) становила 0,7 порівняно із 0,6 випадку на 100 пацієнто-років. У рамках довгострокових досліджень продовження лікування частота зареєстрованих дослідниками серцево-судинних порушень за критеріями АРТС становила 1,2 та 0,6 випадку на 100 пацієнто-років для фебуксостату та алопуринолу відповідно. Відмінності не були статистично значущими, причинно-наслідковий зв'язок між вказаними порушеннями та застосуванням фебуксостату був відсутній. Виявленими факторами ризику у таких пацієнтів була наявність в анамнезі таких захворювань як атеросклероз та/або інфаркт міокарда, або застійна серцева недостатність.

У післяреєстраційному дослідженні CARES частота явищ MACE (важливі побічні серцево-судинні явища) була схожа у групах фебуксостату та алопуринолу (HR 1,03; 95 % ДІ 0,89–1,21), але спостерігався вищий рівень частоти летальних випадків від серцево-судинних захворювань (4,3 % проти 3,2 % пацієнтів; ЧСС 1,34; 95 % ДІ 1,03–1,73).

Профілактика і лікування гіперурикемії у пацієнтів із ризиком розвитку СЛП

Пацієнти, які отримують хіміотерапію з приводу гематологічних злоякісних захворювань з помірним або високим ризиком СЛП та застосовують лікарський засіб Подаграт, при наявності клінічних показань повинні знаходитися під наглядом кардіолога.

Алергія на лікарський засіб/підвищена чутливість

У межах постмаркетингового нагляду були рідкісні повідомлення про серйозні алергічні реакції/реакції підвищеної чутливості, у тому числі небезпечного для життя синдрому Стівенса–Джонсона, токсичного епідермального некролізу та гострих анафілактичних реакцій/шоку. У більшості випадків такі реакції спостерігалися протягом першого місяця застосування фебуксостату. У кількох пацієнтів спостерігалися порушення функції нирок та/або підвищена чутливість до алопуринолу в анамнезі. Тяжкі реакції підвищеної чутливості, у тому числі реакція на лікарський засіб, що характеризується еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), у деяких випадках супроводжувалися підвищенням температури тіла, змінами з боку крові, нирок або печінки.

Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми реакцій підвищеної чутливості/алергічних реакцій, а також за ними слід ретельно спостерігати щодо розвитку симптомів таких реакцій (див. розділ «Побічні реакції»). При появі серйозних алергічних реакцій/реакцій підвищеної чутливості, у тому числі синдрому Стівенса–Джонсона, застосування фебуксостату треба негайно припинити, оскільки раннє припинення застосування покращує прогноз. Якщо у пацієнта розвинулися алергічні реакції/реакції підвищеної чутливості, у тому числі синдром Стівенса–Джонсона, та гостра анафілактична реакція/шок, то повторне призначення фебуксостату такому пацієнту протипоказано.

Епізоди загострення (напад) подагри

Лікування фебуксостатом слід розпочинати тільки після повного згасання гострої подагричної атаки. Початок лікування може спровокувати напади подагри за рахунок зміни рівня сечової кислоти у сироватці крові через вихід уратів із відкладень у тканинах. На початку лікування фебуксостатом рекомендується призначити НПЗП або колхіцин на термін не менше 6 місяців для профілактики нападів подагри.

При розвитку нападу подагри на тлі застосування фебуксостату лікування продовжують. Одночасно проводять відповідну індивідуальну терапію загострення подагри. При тривалому застосуванні фебуксостату частота та тяжкість нападів подагри зменшуються.

Відкладення ксантинів

У пацієнтів із значним посиленням утворення уратів (наприклад, на тлі зловживань та їхнього лікування або при синдромі Леша-Ніхана) можливе суттєве збільшення абсолютної концентрації ксантинів у сечі, що у рідкісних випадках супроводжується їхнім відкладенням у сечовивідних шляхах. Через відсутність досвіду лікування фебуксостатом його застосування не рекомендоване цим категоріям пацієнтів. Цього не спостерігалось в опорному клінічному дослідженні застосування фебуксостату при СЛП. Через обмеженість досвіду застосування фебуксостат не рекомендований пацієнтам із синдромом Леша-Ніхана.

Меркаптопурин/азатиоприн

Фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам, які одночасно отримують меркаптопурин/азатиоприн, оскільки інгібування ксантиноксидази фебуксостатом може спричинити підвищення концентрації меркаптопурину/азатиоприну в плазмі крові, що може призвести до тяжких токсичних реакцій. Ніяких досліджень взаємодії у людей не проводилося.

Якщо комбінації не уникнути, рекомендується зменшити дозу меркаптопурину/азатиоприну. На основі моделювання та імітаційного аналізу даних доклінічного дослідження на щурах при одночасному застосуванні фебуксостату дозу меркаптопурину/азатиоприну слід зменшити до 20 % або менше попередньо призначеної дози, щоб уникнути можливого гематологічного впливу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтів слід ретельно контролювати, а дозу меркаптопурину/азатиоприну потрібно згодом коригувати на основі оцінки терапевтичної відповіді та настання можливих токсичних ефектів.

Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів

Оскільки досвіду застосування фебуксостату у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів немає, призначення лікарського засобу цій категорії пацієнтів не показано.

Теофілін

Одночасне застосування фебуксостату в дозі 80 мг та теофіліну в дозі 400 мг одноразово не показало жодних фармакокінетичних взаємодій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Фебуксостат у дозі 80 мг можна застосовувати пацієнтам одночасно з теофіліном без ризику підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові. Даних щодо застосування фебуксостату в дозі 120 мг немає.

Порушення з боку печінки

За об'єднаними даними клінічних досліджень фази 3 у пацієнтів, які отримували фебуксостат, спостерігалися незначні відхилення від норми печінкових показників (5,0 %). Тому рекомендується перевіряти показники функції печінки до початку терапії фебуксостатом і періодично під час лікування за наявності клінічних показань.

Порушення з боку щитовидної залози

Під час довгострокових відкритих розширених досліджень у 5,5 % пацієнтів, які отримували фебуксостат протягом тривалого часу, спостерігалось підвищення показника ТТГ (> 5,5 мкМО/мл). Тому фебуксостат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції щитовидної залози.

Лактоза

Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози/галактози препарат не показаний.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в 1 таблетці, тобто він практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дуже обмежений досвід застосування фебуксостату під час вагітності свідчить про відсутність будь-якого небажаного впливу на перебіг вагітності та здоров'я плода/новонародженої дитини. Результати досліджень на тваринах не вказують на існування якого-небудь прямого або опосередкованого шкідливого впливу лікарського засобу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода та перебіг пологів. Потенційний ризик для людини невідомий. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає фебуксостат у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що діюча речовина проникає у грудне молоко та виявляє негативний вплив на розвиток дитинчат, які вигодовуються цим молоком. Ризик для немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, не може бути виключений. Фебуксостат не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження фертильності на тваринах при застосуванні у дозі 48 мг/кг/добу не виявили будь-якого дозозалежного небажаного впливу на фертильність. Дія фебуксостату на репродуктивну функцію людини невідома.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Були повідомлення про розвиток сонливості, запаморочення, парестезій та нечіткості зору на тлі застосування фебуксостату. Тому пацієнтам, які застосовують лікарський засіб Подаграт, рекомендується бути обережними при керуванні автотранспортними засобами та роботі з іншими механізмами до того часу, поки вони не будуть впевнені у тому, що даний лікарський засіб не викликає вищезазначених побічних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Подагра. Рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 раз на добу, застосовувати перорально, незалежно від вживання їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дозування до 120 мг 1 раз на добу.

Ефект фебуксостату виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти у сироватці крові через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців.

Синдром лізису пухлини. Рекомендована доза фебуксостату становить 120 мг 1 раз на добу, застосовувати перорально, незалежно від вживання їжі.

Застосування лікарського засобу Подаграт слід розпочинати за два дні до початку цитотоксичної терапії і продовжувати протягом щонайменше 7 діб, однак тривалість терапії можна продовжити до 9 діб відповідно до тривалості хіміотерапії та клінічної оцінки.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку застосування лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна.

Печінкова недостатність

Дослідження ефективності та безпеки застосування фебуксостату у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) не проводилося.

Подагра. Пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого ступеня рекомендована доза становить 80 мг. Досвід застосування лікарського засобу у пацієнтів із порушеннями функції печінки помірного ступеня обмежений.

Синдром лізису пухлини. У процесі клінічних досліджень (фаза III) виключалися лише пацієнти із печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Для пацієнтів, які були включені в дослідження, корекція дози у зв'язку із станом функції печінки була не потрібна.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Подаграт застосовують перорально, незалежно від вживання їжі.

Діти.

Безпека та ефективність застосування фебуксостату дітям віком до 18 років не встановлені. Дані щодо застосування відсутні.

Передозування.

У разі передозування показана симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 учасники, які отримали принаймні одну дозу препарату від 10 мг до 300 мг) та під час післяреєстраційних досліджень для оцінки безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримав принаймні одну дозу препарату від 80 мг до 120 мг) і у рамках досвіду післяреєстраційного застосування препарату є напади подагри, відхилення від норми показників функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, артралгія, міалгія, біль у кінцівках, набряк і підвищена втомлюваність. Ці небажані реакції у більшості випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Під час досвіду постмаркетингового застосування були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій підвищеної чутливості на фебуксостат (деякі з них супроводжувалися системними реакціями) та про рідкісні явища раптової серцевої смерті.

У нижченаведеній таблиці зазначено побічні реакції, що виникають у пацієнтів при застосуванні фебуксостату, які класифіковані таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) та рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Частота розвитку ґрунтується на даних досліджень та досвіду постмаркетингового застосування у пацієнтів із подагрою.

У межах кожної групи побічні реакції за частотою розвитку представлені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Небажані реакції, які спостерігалися за об'єднаними даними довгострокових досліджень продовження лікування фази 3, післяреєстраційних досліджень для оцінки безпеки і у рамках досвіду післяреєстраційного застосування препарату

З боку крові та лімфатичної системи	Рідко Панцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз*, анемія [#]
З боку імунної системи	Рідко Анафілактичні реакції*, підвищена чутливість до препарату*

З боку ендокринної системи	<u>Нечасто</u> Підвищення рівня тиреостимулюючого гормону крові, гіпотиреоз [#]
З боку органів зору	<u>Нечасто</u> <u>Нечіткість зору</u> <u>Рідко</u> Оклюзія артерій сітківки [#]
Метаболічні та аліментарні розлади	<u>Часто</u> ^{***} Загострення (напади) подагри <u>Нечасто</u> Цукровий діабет, гіперліпідемія, зниження апетиту, збільшення маси тіла <u>Рідко</u> Зниження маси тіла, підвищення апетиту, анорексія
З боку психіки	<u>Нечасто</u> Зниження лібідо, безсоння <u>Рідко</u> Нервозність, пригнічений настрій [#] , розлад сну [#]
З боку нервової системи	<u>Часто</u> Головний біль, запаморочення <u>Нечасто</u> Парестезія, геміпарез, сонливість, в'ялість [#] , зміни відчуття смаку, гіпестезія, гіпосмія <u>Рідко</u> Агевзія [#] , відчуття печіння [#]
З боку органів слуху та рівноваги	<u>Рідко</u> Дзвін/шум у вухах, вертиго [#]
З боку серцевої системи	<u>Нечасто</u> Фібриляція передсердь, посилене серцебиття, відхилення від норми на ЕКГ, блокада лівої ніжки пучка Гіса (див. розділ «Синдром лізису пухлини»), синусова тахікардія (див. розділ «Синдром лізису пухлини»), аритмія [#] <u>Рідко</u> Раптова зупинка серця*
З боку судин	<u>Нечасто</u> Артеріальна гіпертензія, припливи, припливи з відчуттям жару, кровотечі (див. розділ «Синдром лізису пухлини») <u>Рідко</u> Судинний колапс [#]
З боку дихальної системи	<u>Нечасто</u> Задишка <u>Нечасто</u> Бронхіт, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція нижніх дихальних шляхів [#] , кашель, ринорея [#] <u>Рідко</u> Пневмонія [#]

З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Часто</u> Діарея^{**}, нудота <u>Нечасто</u> Біль у животі, біль у верхніх відділах живота[#], здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, сухість у роті, диспепсія, запор, часті випорожнення, метеоризм, дискомфорт у шлунку або кишечнику, утворення виразок у роті, набряк губ[#], панкреатит <u>Рідко</u> Перфорація у шлунково-кишковому тракті[#], стоматит
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	<u>Часто</u> Відхилення від норми показників функції печінки^{**} <u>Нечасто</u> Жовчнокам'яна хвороба <u>Рідко</u> Гепатит, жовтяниця*, ураження печінки*, холецистит[#]
З боку шкіри та підшкірної клітковини	<u>Часто</u> Висипання (у тому числі різні окремі типи висипань з нижчою частотою виникнення, див. нижче), свербіж <u>Нечасто</u> Дерматит, кропив'янка, свербіж, зміна пігментації шкіри, пошкодження шкіри, петехії, макулярні (плямисті) висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання, гіпергідроз, алопеція, екзема[#], еритема, нічна пітливість[#], псоріаз[#], висипання зі свербіжем[#] <u>Рідко</u> Токсичний епідермальний некроліз*, синдром Стівенса-Джонсона*, ангіоневротичний набряк*, реакції на препарат, що характеризуються еозинофілією та системними симптомами*, генералізовані висипання (серйозні)*, еритема, ексфоліативні висипання, фолікулярні висипання, везикульозні висипання, пустульозні висипання, сверблячі висипання*, еритематозні висипання, кореподібні висипання
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	<u>Часто</u> Артралгія, міалгія, біль у кінцівках <u>Нечасто</u> Артрит, біль у м'язах, скелетно-м'язовий біль, м'язова слабкість, спазм м'язів, напруженість м'язів, бурсит, набряк суглобів[#], біль у спині[#], м'язово-скелетна скутість[#], скутість суглобів <u>Рідко</u> Рабдоміоліз*, скутість суглобів манжети[#], ревматична поліміалгія[#]
З боку нирок та сечовивідних шляхів	<u>Нечасто</u> Ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, гематурія, полакіурія, протеїнурія, імперативні позиви до сечовипускання, інфекція сечовивідних шляхів[#] <u>Рідко</u> Тубулоінтерстиціальний нефрит*
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	<u>Нечасто</u> Еректильна дисфункція

Загальні розлади та реакції в місці введення	<u>Часто</u> Набряки, підвищена втомлюваність <u>Нечасто</u> Біль у грудній клітці, відчуття дискомфорту у грудній клітці, біль [#] , загальне нездужання [#] <u>Рідко</u> Спрага, відчуття жару [#]
Розлади за результатами обстежень	<u>Нечасто</u> Підвищення рівня амілази у крові, зменшення кількості тромбоцитів, зменшення кількості лейкоцитів у крові, зменшення кількості лімфоцитів у крові, підвищення рівня креатину у крові, підвищення рівня креатиніну у крові, зниження рівня гемоглобіну у крові, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня тригліцеридів у крові, підвищення рівня холестерину у крові, зниження гематокриту, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові, підвищення рівня калію у крові, підвищення МНВ [#] <u>Рідко</u> Підвищення рівня глюкози у крові, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, зниження кількості еритроцитів у крові, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові [*]
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Нечасто Контузія [#]

*Побічні реакції, що спостерігалися у рамках досвіду постмаркетингового застосування лікарського засобу.

**Неінфекційна діарея та відхилення результатів показників функції печінки від норми, що виникали на тлі терапії за даними досліджень, розвивалися частіше у пацієнтів, які отримували супутню терапію колхіцином.

***Див. розділ «Фармакодинаміка» щодо частоти загострень (нападів) подагри.

[#]Небажані реакції, що спостерігалися у рамках післяреєстраційних досліджень для оцінки безпеки.

Опис окремих побічних реакцій

У рамках досвіду післяреєстраційного застосування лікарського засобу повідомлялося про рідкісні випадки розвитку серйозних реакцій підвищеної чутливості на фебуксостат, у тому числі синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та анафілактичні реакції/шок. Синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз характеризуються прогресуючим шкірним висипанням з утворенням пухирців (можливе відшарування шкіри) або ураженням слизових оболонок та подразненням слизової оболонки очей. Реакції підвищеної чутливості на фебуксостат можуть проявлятися такими симптомами: шкірними реакціями, що характеризуються раптовими інфільтрованими макулопапульозними висипаннями, генералізованими або ексfolіативними висипаннями, а також ураженнями шкіри, набряком обличчя, підвищенням температури тіла, відхиленнями від норми з боку показників крові, такими як тромбоцитопенія та еозинофілія, та ураженням окремих органів або кількох органів (печінки та нирок, у тому числі тубулоінтерстиціальний нефрит).

Загострення (напади) подагри зазвичай спостерігалися невдовзі після початку лікування та протягом перших місяців лікування. Згодом частота нападів подагри знижувалася з часом. Рекомендується профілактика гострих нападів подагри.

Синдром лізису пухлин (СЛП)

Загальний огляд профілю безпеки препарату

У процесі рандомізованого, подвійного сліпого опорного дослідження фази 3 FLORENCE (FLO-01), у якому порівнювали фебуксостат та алопуринол (пацієнти, які отримували хіміотерапію з приводу гематологічних злоякісних захворювань з помірним або високим ризиком СЛП), тільки у 6,4 % пацієнтів загалом спостерігалися побічні реакції у кожній групі лікування. Більшість побічних реакцій були легкого або помірного ступеня.

У цілому в процесі дослідження FLORENCE не було виявлено будь-яких особливих проблем безпеки додатково до попереднього досвіду застосування фебуксостату у пацієнтів із подагрою, за винятком нижчезазначених трьох побічних реакцій (див. таблицю).

Порушення з боку серцевої системи:

Нечасто: блокада лівої ніжки пучка Гіса, синусова тахікардія.

Порушення з боку судинної системи:

Нечасто: кровотечі.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції при застосуванні лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для даного лікарського засобу. Працівників охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармацевтікал Продактс С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лариса Індастріал Ареа, П.О. Бокс 3012, Лариса, 41 500, Греція.