ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІКВЕСТІЯ®

(LIQUESTIA)

Склад:

діюча речовина: фебуксостат;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкова оболонка: спирт полівініловий (Е 1203), титану діоксид (Е 171), макрогол 3350 (Е 1521), тальк (Е 553b), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг: таблетки продовгуваті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, від блідо-жовтого до жовтого кольору, з тисненням «80» на одній стороні та гладкі на іншій;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 120 мг: таблетки продовгуваті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, від блідо-жовтого до жовтого кольору, з тисненням «120» на одній стороні та гладкі на іншій.

Фармакотерапевтична група.

Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03.

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 похідною 2-арилтіазолу, терапевтична дія якого пов'язана зі зменшенням концентрації сечової кислоти в сироватці крові шляхом селективного пригнічення ксантиноксидази. Фебуксостат — це потужний і селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази (NP-SIXO), його K_i (константа пригнічення) *in vitro* становить менше 1 наномоля. Було показано, що фебуксостат значною мірою пригнічує активність як окисненої, так і відновленої форми ксантиноксидази. У терапевтичних концентраціях фебуксостат не впливає на 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 підтверджена у фазі III трьох основних досліджень (два основних дослідження APEX і FACT та додаткове дослідження CONFIRMS, описані нижче), які включали 4101 пацієнта з гіперурикемією і подагрою. У кожному з цих основних досліджень фази III фебуксостат більш ефективно знижував сироваткову концентрацію сечової кислоти і підтримував її на належному рівні порівняно з алопуринолом. Первинною кінцевою точкою ефективності в дослідженнях APEX і FACT була частка пацієнтів, у яких протягом останніх трьох місяців концентрація сечової кислоти в сироватці не перевищувала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). У додатковому дослідженні CONFIRMS фази III, результати якого стали доступні після першої реєстрації фебуксостату, первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, у яких концентрація сечової кислоти в сироватці не перевищувала 6,0 мг/дл на момент останнього візиту. У ці дослідження не включали пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження APEX: дослідження ефективності фебуксостату з контролем плацебо та алопуринолу фази III (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) було рандомізованим, подвійно сліпим, багатоцентровим тривалістю 28 тижнів. Всього було рандомізовано 1072 пацієнти: плацебо (n = 134), фебуксостат 80 мг 1 раз на добу (n = 267), фебуксостат 120 мг 1 раз на добу (n = 269), фебуксостат 240 мг 1 раз на добу (n = 134) та алопуринол (300 мг 1 раз на добу (n = 258) для пацієнтів з вихідною сироватковою концентрацією креатиніну ≤ 1,5 мг/дл або 100 мг 1 раз на добу (n = 10) для пацієнтів з вихідною сироватковою концентрацією креатиніну > 1,5 мг/дл і ≤ 2,0 мг/дл). Для оцінки безпеки фебуксостат призначали в дозі 240 мг (у 2 рази вище максимальної рекомендованої дози).

Дослідження APEX показало статистично достовірну перевагу обох режимів лікування — фебуксостат 80 мг 1 раз на добу і фебуксостат 120 мг 1 раз на добу — порівняно з алопуринолом у звичайній дозі 300 мг (n = 258) / 100 мг (n = 10) у зменшенні сироваткової концентрації сечової кислоти нижче 6 мг/дл (357 мкмоль/л) (див. табл. 1 нижче). На рис. 1 показано середні концентрації сечової кислоти в сироватці залежно від часу для кожної терапевтичної групи лікування в обох основних дослідженнях фази III.

Рисунок 1. Середні концентрації сечової кислоти в сироватці за даними об'єднаних опорних досліджень (фаза III)

Примітка: 509 пацієнтів отримували алопуринол в дозі 300 мг 1 раз на добу; 10 пацієнтів з сироватковою концентрацією креатиніну > 1,5 мг/дл і < 2,0 мг/дл отримували алопуринол в дозі 100 мг 1 раз на добу (10 з 268 пацієнтів у дослідженні APEX). Фебуксостат в дозі 240 мг призначали для оцінки безпеки при дозі, що в 2 рази перевищувала максимальну рекомендовану.

Дослідження FACT: дослідження ефективності фебуксостату з алопуринол-контролем (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фази III було рандомізованим, подвійно сліпим, багатоцентровим тривалістю 52 тижні. Всього було рандомізовано 760 пацієнтів: фебуксостат 80 мг 1 раз на добу (n = 256), фебуксостат 120 мг 1 раз на добу (n = 251) та алопуринол 300 мг 1 раз на добу (n = 253).

Дослідження FACT показало статистично достовірну перевагу обох режимів — фебуксостат 80 мг 1 раз на добу і фебуксостат 120 мг 1 раз на добу — порівняно з алопуринолом у звичайній дозі 300 мг у зменшенні і підтримці сироваткової концентрації сечової кислоти нижче 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

У табл. 1 представлені результати оцінки первинної кінцевої точки ефективності.

Таблиця 1

Частка пацієнтів з концентрацією сечової кислоти в сироватці < 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) під час трьох останніх щомісячних візитів

Дослідження	Фебуксостат 80 мг 1 раз на добу	Фебуксостат 120 мг 1 раз на добу	Алопуринол 300/100 мг 1 раз на добу [1]
APEX (28 тижнів)	48 % [*] (n = 262)	65 % [*, #] (n = 269)	22 % (n = 268)
FACT (52 тижні)	53 % [*] (n = 255)	62 % [*] (n = 250)	21 % (n = 251)
Об’єднані результати	51 % [*] (n = 517)	63 % [*, #] (n = 519)	22 % (n = 519)

[1] Результати серед пацієнтів, які отримували 100 мг 1 раз на добу (n = 10: пацієнти з вихідною сироватковою концентрацією креатиніну > 1,5 мг/дл і ≤ 2,0 мг/дл) або 300 мг 1 раз на добу (n = 509), в процесі аналізу були об’єднані.
* p < 0,001 порівняно з алопуринолом.
[#] p < 0,001 порівняно з дозою 80 мг.

Здатність фебуксостату швидко зменшувати сироваткову концентрацію сечової кислоти була швидкою та довготривалою. Зменшення концентрації сечової кислоти в сироватці < 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) відзначалося вже на другому тижні дослідження і зберігалося надалі протягом

лікування.

Дослідження CONFIRMS: дослідження CONFIRMS було рандомізованим, контрольованим дослідженням фази III, тривалістю 26 тижнів, яке проводилося для оцінки безпеки та ефективності фебуксостату в дозах 40 мг і 80 мг порівняно з алопуринолом в дозах 300 мг і 200 мг для пацієнтів з подагрою і гіперурикемією. Всього було рандомізовано 2269 пацієнтів: фебуксостат 40 мг 1 раз на добу (n = 757), фебуксостат 80 мг 1 раз на добу (n = 756) та алопуринол 300/200 мг 1 раз на добу (n = 756). Щонайменше 65 % пацієнтів мали порушення функції нирок від легкого до помірного ступеня (з кліренсом креатиніну 30–89 мл/хв). Профілактика нападів подагри була обов'язковою протягом 26 тижнів.

Частка пацієнтів з концентрацією сечової кислоти в сироватці < 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) в останній візит склала 45 % у групі фебуксостату 40 мг, 67 % — у групі фебуксостату 80 мг і 42 % — у групі алопуринолу 300/200 мг.

Первинна кінцева точка в підгрупі пацієнтів з порушеннями функції нирок. У дослідженні APEX оцінювали ефективність препарату за участю 40 пацієнтів з порушеннями функції нирок (тобто з вихідною сироватковою концентрацією креатиніну > 1,5 мг/дл і ≤ 2,0 мг/дл). Таким пацієнтам, рандомізованим у групу алопуринолу, дозу препарату зменшували до 100 мг 1 раз на добу. Первинна кінцева точка ефективності була досягнута в групах прийому фебуксостату у 44 % пацієнтів (80 мг 1 раз на добу), у 45 % (120 мг раз на добу) та у 60 % (240 мг 1 раз на добу) порівняно з 0 % у групах алопуринолу 100 мг 1 раз на добу і плацебо.

При цьому клінічно значущих відмінностей у зниженні сироваткової концентрації сечової кислоти у відсотках у здорових добровольців відзначено не було незалежно від функціонального стану нирок (58 % у групі з нормальною функцією нирок та 55 % у групі з тяжким порушенням функції нирок).

Проспективний аналіз, проведений за участю пацієнтів з подагрою і порушеннями функції нирок за допомогою дослідження CONFIRMS, показав, що фебуксостат був значно ефективнішим: рівень сечової кислоти в сироватці знижувався < 6,0 мг/дл порівняно з алопуринолом 300 мг / 200 мг у пацієнтів з подагрою і порушенням функції нирок від легкого до середнього ступеня (65 % випробовуваних).

Первинна кінцева точка у підгрупі пацієнтів з сироватковою концентрацією сечової кислоти ≥ 10 мг/дл. Вихідна сироваткова концентрація сечової кислоти ≥ 10 мг/дл відзначалася приблизно у 40 % пацієнтів (комбіновані дослідження APEX і FACT). Серед цих пацієнтів первинна кінцева точка ефективності (сироваткова концентрація сечової кислоти менше 6 мг/дл в останні 3 візити) була досягнута в підгрупах фебуксостату: у 41 % пацієнтів (80 мг 1 раз на добу), у 48 % пацієнтів (120 мг 1 раз на добу) і у 66 % пацієнтів (240 мг 1 раз на добу) порівняно з 9 % у групі алопуринолу 300 мг / 100 мг 1 раз на добу та 0 % у групі плацебо.

За даними дослідження CONFIRMS, частка пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки ефективності (з сироватковою концентрацією сечової кислоти < 6,0 мг/дл в останній візит), у групі пацієнтів з вихідною сироватковою концентрацією сечової кислоти ≥ 10 мг/дл, які отримували фебуксостат 40 мг 1 раз на добу, склала 27 % (66/249), фебуксостат 80 мг 1 раз на добу — 49 % (125/254), алопуринол 300 мг / 200 мг 1 раз на добу — 31 % (72/230).

Клінічні результати: відсоток пацієнтів, які потребують терапії нападів подагри

Дослідження APEX: протягом 8-тижневого профілактичного періоду пацієнтів з терапевтичної групи фебуксостату 120 мг (36 %), які потребували терапії нападів подагри, порівнювали з пацієнтами, які застосовували фебуксостат 80 мг (28 %), алопуринол 300 мг (23 %) або плацебо (20 %). Частота нападів була вищою після профілактичного періоду і з часом поступово знижувалася. Від 46 % до 55 % пацієнтам проводили лікування нападів подагри з 8 тижня і з 28 тижня. Напади подагри, що виникли протягом останніх 4 тижнів випробувань (24–28 тижні), спостерігали у 15 % пацієнтів (фебуксостат 80, 120 мг), 14 % пацієнтів (алопуринол 300 мг) та 20 % пацієнтів (плацебо).

Дослідження FACT: протягом 8-тижневого профілактичного періоду пацієнтів із терапевтичної групи фебуксостату 120 мг (36 %), які потребували терапії нападів подагри, порівнювали з обома терапевтичними групами, які застосовували фебуксостат 80 мг (22 %) або алопуринол 300 мг (21 %). Протягом 8-тижневого профілактичного періоду частота нападів збільшилася і з часом поступово знизилася (64 % і 70 % пацієнтів, які отримували лікування з приводу нападів подагри з 8 до 52 тижня). Напади подагри протягом останніх 4 тижнів випробувань (49–52 тижні) спостерігалися у 6–8 % пацієнтів (фебуксостат 80 мг, 120 мг) та у 11 % пацієнтів (алопуринол 300 мг).

Частка пацієнтів, які потребували лікування загострень подагри (дослідження APEX і FACT), була нижчою в групах, де середня концентрація сечової кислоти в сироватці після лікування зменшувалася до < 6,0 мг/дл, < 5,0 мг/дл або < 4,0 мг/дл в порівнянні з групами, в яких середній рівень сечової кислоти становив ≥ 6,0 мг/дл в останні 32 тижні лікування (з 20–24 тижня по 49–52 тиждень).

Під час дослідження CONFIRMS частка пацієнтів, які потребували лікування нападів подагри (1 день кожні 6 місяців), склала 31 % і 25 % у групах, які отримували відповідно фебуксостат 80 мг і алопуринол. Відмінностей у співвідношенні пацієнтів, які потребували лікування нападів подагри, між групами, які застосовували фебуксостат 80 мг і 40 мг, не відзначалося.

Довгострокові розширені відкриті дослідження. Дослідження EXCEL (C02-021): EXCEL було трирічним, відкритим, мультицентровим, рандомізованим, розширеним, алопуринол-контрольованим дослідженням безпеки фази III, яке проводили для оцінки безпеки за участю пацієнтів, які пройшли основні дослідження фази III (APEX або FACT). Всього в дослідження було включено 1086 пацієнтів, які приймали: фебуксостат 80 мг 1 раз на добу (n = 649), фебуксостат 120 мг 1 раз на добу (n = 292) або алопуринол 300/100 мг 1 раз на добу (n = 145). Приблизно для 69 % пацієнтів корекція терапії для досягнення остаточного стабільного лікування не була потрібна. Пацієнти, рівні сироваткової концентрації сечової кислоти у яких при триразовому послідовному вимірюванні становили > 6,0 мг/дл, були виключені з дослідження.

Рівні сироваткової концентрації сечової кислоти з плином часу не змінилися (наприклад, у 91 % і 93 % пацієнтів, які спочатку застосовували фебуксостат у дозах відповідно 80 мг і 120 мг, рівні сироваткової концентрації сечової кислоти становили менше 6,0 мг/дл на 36-му місяці).

За даними трирічного спостереження у менш ніж 4 % пацієнтів, які потребували лікування нападів, відмічено зменшення частоти нападів подагри на 16–24 місяці і 30–36 місяці (тобто більш ніж у 96 % пацієнтів не було необхідності у лікуванні нападів).

У 46 % і 38 % пацієнтів, які отримували остаточне стабільне лікування фебуксостатом відповідно в дозі 80 або 120 мг 1 раз на добу, спостерігалося повне зникнення первинного пальпованого тофусу від початку до останнього візиту.

Дослідження FOCUS (TMX-01-005) було п’ятирічним, відкритим, мультицентровим, розширеним дослідженням безпеки фази II, що проводилося за участю пацієнтів, які закінчили 4-тижневий прийом фебуксостату з подвійно сліпим дозуванням у випробуванні TMX-00-004. Дослідження включало 116 пацієнтів, які отримували спочатку фебуксостат 80 мг 1 раз на добу. У 62 % пацієнтів для підтримки рівня сироваткової концентрації сечової кислоти менше 6,0 мг/дл корекція дози не була потрібна, а 38 % пацієнтів потребували корекції дози для досягнення остаточної стабільної концентрації.

Частка пацієнтів з рівнем сироваткової концентрації сечової кислоти менше 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) на момент останнього візиту склала більше 80 % (81–100 %) у кожній з груп за дозою фебуксостату.

У фазі III клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували фебуксостат, спостерігалися незначні зміни печінкових показників (5,0 %). Частота цих змін була схожа з такою у разі прийому алопуринолу (4,2 %) (див. розділ «Особливості застосування»). У довгострокових відкритих розширених дослідженнях у пацієнтів, які отримували фебуксостат (5,5 %) або алопуринол (5,8 %) протягом тривалого часу, відзначалося підвищення рівня ТТГ [тиреотропний гормон] (> 5,5 мкМО/мл) (див. розділ «Особливості застосування»).

Післяреєстраційні довгострокові дослідження. Дослідження CARES являло собою багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе дослідження відсутності меншої ефективності, під час якого порівнювали результати серцево-судинних захворювань при застосуванні фебуксостату й алопуринолу у пацієнтів з подагрою та основними серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, включаючи інфаркт міокарда, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, процедуру коронарної або церебральної реваскуляризації, інсульт, госпіталізацію з приводу транзиторної ішемічної атаки, захворювання периферичних судин або цукровий діабет із ознаками мікроангіопатії чи макроангіопатії. Для досягнення рівня сечової кислоти в сироватці крові (sUA) менше 6 мг/дл дозу фебуксостату титрували з 40 мг до 80 мг (незалежно від функції нирок), а дозу алопуринолу титрували з кроком 100 мг з 300 до 600 мг для пацієнтів із нормальною функцією нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня і з 200 до 400 мг для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості.

Первинною кінцевою точкою в дослідженні CARES був час першої появи серйозних побічних серцево-судинних явищ (СПССЯ), складової нелетального інфаркту міокарда, нелетального інсульту, смерті від серцево-судинних патологій та нестабільної стенокардії з невідкладною коронарною реваскуляризацією.

Кінцеві показники (первинні та вторинні) оцінювали методом ITT-аналізу (ITT — *англ.* intention-to-treat), включаючи всіх суб’єктів, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу препарату у ході подвійно сліпого дослідження.

Загалом 56,6 % пацієнтів припинили пробне лікування передчасно, а 45 % пацієнтів завершили не всі візити дослідження.

Загалом, 6190 пацієнтів знаходилися під спостереженням протягом 32 місяців, середня тривалість впливу становила 728 днів у пацієнтів групи фебуксостату (n = 3098) та 719 днів у пацієнтів групи алопуринолу (n = 3092).

Первинна кінцева точка спостерігалася з аналогічними показниками у групах лікування фебуксостатом і алопуринолом (10,8 % проти 10,4 % пацієнтів відповідно; відношення ризиків [ВР] 1,03; двосторонній повторний 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,89–1,21).

При аналізі окремих СПССЯ частота смертності від серцево-судинних патологій була вищою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу (4,3 % проти 3,2 % пацієнтів; ВР 1,34; 95 % ДІ 1,03–1,73). Частота інших СПССЯ була схожа у групах фебуксостату й алопуринолу: нелетального інфаркту міокарда (3,6 % проти 3,8 % пацієнтів; ВР 0,93; 95 % ДІ 0,72–1,21), нелетального інсульту (2,3 % проти 2,3 % пацієнтів; ВР 1,01; 95 % ДІ 0,73–1,41) та термінової реваскуляризації через нестабільну стенокардію (1,6 % проти 1,8 % пацієнтів; ВР 0,86; 95 % ДІ 0,59–1,26).

Частота смертності з усіх причин також була вищою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу (7,8 % проти 6,4 % пацієнтів; ВР 1,22; 95 % ДІ 1,01–1,47), що в основному обумовлювалося більш високим рівнем смертності від серцево-судинних патологій у цій групі (див. розділ «Особливості застосування»).

Рівні госпіталізації з приводу серцевої недостатності, госпіталізації з приводу аритмії, що не пов’язана із ішемією, венозними тромбоемболічними явищами, і госпіталізації з приводу перехідних ішемічних нападів були порівнянними у групах фебуксостату й алопуринолу.

Дослідження FAST було проспективним, рандомізованим, відкритим, із засліпленням кінцевої точки, у якому порівнювали профіль безпеки фебуксостату й алопуринолу при серцево-судинних захворюваннях у пацієнтів із хронічною гіперурикемією (в умовах, коли відкладення уратів уже відбулося) та факторами серцево-судинного ризику (тобто пацієнти віком від 60 років з принаймні одним фактором серцево-судинного ризику). Пацієнти, які відповідали критеріям, отримували лікування алопуринолом до рандомізації, і за потреби вимагалося коригування дози відповідно до клінічної оцінки, рекомендацій EULAR [European League Against Rheumatism — Європейська ліга боротьби з ревматизмом] та затвердженої дози. Наприкінці початкової фази прийому алопуринолу пацієнти з рівнем sUA < 0,36 ммоль/л (<6 мг/дл), які отримували максимальну переносиму дозу або максимальну дозволену дозу алопуринолу, були рандомізовані у співвідношенні 1:1, щоб отримати лікування фебуксостатом або алопуринолом. Первинною кінцевою точкою дослідження FAST був час до першої появи будь-якого явища сукупної кінцевої точки, яка включала: 1) госпіталізацію з приводу інфаркту міокарда (ІМ), що не загрожує життю / позитивного біомаркера гострого коронарного синдрому (ГКС) ; 2) інсульт, що не загрожує життю; 3) смерть внаслідок серцево-судинних порушень. Первинний аналіз базувався на ОТ-аналізі (ОТ — on-treatment).

Загалом було рандомізовано 6128 пацієнтів: 3063, які отримували фебуксостат і 3065 — алопуринол.

У первинному ОТ-аналізі фебуксостат не поступався алопуринолу за частотою первинної кінцевої точки, яка спостерігалася у 172 пацієнтів (1,72/100 пацієнто-років), що отримували фебуксостат, порівняно з 241 пацієнтом (2,05/100 пацієнто-років), які отримували алопуринол, зі скоригованим ВР 0,85 (95 % ДІ: 0,70, 1,03), p < 0,001. ОТ-аналіз для первинної кінцевої точки в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі не показав суттєвої різниці між групами лікування: у групі фебуксостату було 65 (9,5 %) пацієнтів із небажаними явищами та 83 (11,8 %) пацієнти — в групі алопуринолу; скориговане ВР 1,02 (95 % ДІ: 0,74–1,42); p = 0,202.

Лікування фебуксостатом не асоціювалося зі збільшенням серцево-судинної смертності чи смерті від усіх причин загалом і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі. Загалом у групі фебуксостату було менше смертей (62 випадки серцево-судинної смерті та 108 випадків смерті від усіх причин), ніж у групі алопуринолу (82 випадки серцево-судинної смерті та 174 випадків смерті від усіх причин).

Спостерігали більше зниження рівня сечової кислоти при лікуванні фебуксостатом порівняно з

лікуванням алопуринолом.

Синдром лізису пухлини (СЛП). Ефективність та безпеку застосування фебуксостату для профілактики і лікування при СЛП оцінювали в дослідженні FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат продемонстрував найкращу і більш швидку дію відносно зниження рівня уратів порівняно з алопуринолом.

FLORENCE являло собою рандомізоване (1:1), подвійно сліпе, опорне дослідження фази III, проведене для порівняння фебуксостату в дозуванні 120 мг 1 раз на добу й алопуринолу в дозуванні 200–600 мг на добу (середня добова доза алопуринолу ± стандартне відхилення: 349,7 ± 112,90 мг) в умовах контролю концентрації сечової кислоти в сироватці. Вибрані пацієнти повинні були бути кандидатами для лікування алопуринолом або не мати доступу до расбурикази. Первинні кінцеві точки являли собою площу під кривою концентрації сечової кислоти в сироватці (AUC sUA_{1-8}) і зміну рівня креатиніну в сироватці (sC) з першого по восьмий день кожна.

До дослідження було включено 346 пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями, які отримували хіміотерапію і мали середній/високий ступінь ризику розвитку СЛП. Середнє значення AUC sUA_{1-8} (мг×год/дл) було значно нижче при прийомі фебуксостату (514,0 ± 225,71 порівняно з 708,0 ± 234,42; середнє найменших квадратів для різниці: –196,794 [95 % ДІ: –238.600; –154.988]; p < 0,0001). Крім того, середній сироватковий рівень сечової кислоти був значно нижчий при застосуванні фебуксостату, починаючи з перших 24 годин лікування і в будь-який наступний момент часу. Статистично значимих відмінностей за середнім вмістом сироваткового креатиніну (%) між фебуксостатом і алопуринолом не було (–0,83 ± 26,98 порівняно з –4,92 ± 16,70 відповідно; середнє найменших квадратів для різниці: 4,0970 [95 % ДІ: –0,6467; 8,8406]; p = 0,0903). З урахуванням вторинних кінцевих точок, статистично значимих відмінностей за частотою розвитку лабораторно підтвердженого СЛП не було (8,1 % і 9,2 % для фебуксостату і алопуринолу відповідно; ВР: 0,875 [95 % ДІ: 0,4408; 1,7369]; p = 0,8488) і клініки синдрому розпаду пухлини не було (1,7 % і 1,2 % для фебуксостату і алопуринолу відповідно; ВР: 0,994 [95 % ДІ: 0,9691; 1,0199]; p = 1,0000). Частота всіх ознак і симптомів, що виникли під час лікування, а також побічних реакцій, склала 67,6 % порівняно з 64,7 % і 6,4 % порівняно з 6,4 % для фебуксостату і алопуринолу відповідно. У дослідженні FLORENCE фебуксостат продемонстрував найкращу і швидшу дію щодо зниження рівня сечової кислоти в сироватці порівняно з алопуринолом. Дані щодо порівняння фебуксостату і расбурикази на цей час відсутні. Ефективність та безпека застосування фебуксостату не були встановлені для пацієнтів з гострим тяжким СЛП, наприклад для пацієнтів, у яких інші види терапії для зниження уратів не діють.

Фармакокінетика.

У здорових добровольців максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та площа під кривою (AUC) збільшувалися пропорційно дозі після одноразового та багаторазового застосування фебуксостату у дозах від 10 мг до 120 мг. При дозах від 120 мг до 300 мг збільшення AUC було більшим, ніж пропорційно дозі. При застосуванні доз 10–240 мг кожні 24 години накопичення фебуксостату не відмічалося. Передбачуваний середній термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) фебуксостату становив приблизно 5–8 годин. Був проведений популяційний аналіз фармакокінетики/фармакодинаміки за даними щодо 211 пацієнтів з гіперурикемією і подагрою, які застосовували фебуксостат в дозах 40–240 мг 1 раз на добу. В цілому отримані значення фармакокінетичних параметрів були схожі з такими у здорових добровольців, що є хорошою моделлю 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} відповідно становить 2,8–3,2 мкг/мл та 5,0–5,3 мкг/мл. Абсолютну біодоступність таблеток фебуксостату не аналізували. При багаторазовому 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 плазмі 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) фебуксостату змінюється від 29 до 75 л після перорального застосування у дозі 10–300 мг. Ступінь зв'язування з білками плазми крові (головним чином з альбуміном) становить 99,2 % і не змінюється при підвищенні дози від 80 мг до 120 мг. Для активних метаболітів фебуксостату ступінь зв'язування з білками плазми крові коливається від 82 до 91 %.

Метаболізм. Фебуксостат активно метаболізується шляхом кон'югації за участю уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФ-глюкуронілтрансферази) та окиснення за участю ферментів системи цитохрому Р 450 (CYP). Усього описано 4 фармакологічно активних гідроксильних метаболіти фебуксостату, 3 з них були виявлені у людини у плазмі крові. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини засвідчили, що ці окиснені метаболіти утворюються переважно під дією CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 та CYP2C9, тоді як фебуксостату глюкуронід утворюється головним чином під дією УДФ-глюкуронілтрансферази 1A1, 1A8, 1A9.

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

Ниркова недостатність. При багаторазовому застосуванні фебуксостату у дозі 80 мг не було відмічено змін C_{max} фебуксостату у пацієнтів з легкою, помірною або тяжкою нирковою недостатністю 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 тяжкою нирковою недостатністю. 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 у дозі 80 мг не було відмічено суттєвих змін C_{max} та AUC фебуксостату і його метаболітів у пацієнтів з легкою (клас А за шкалою Чайлда — П'ю) та помірною (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) печінковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Дослідження лікарського засобу у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) не проводилося.

Вік. При багаторазовому пероральному застосуванні фебуксостату не було відмічено суттєвих змін AUC фебуксостату та його метаболітів у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими здоровими добровольцями.

Стать. При багаторазовому пероральному застосуванні фебуксостату C_{max} та AUC

фебуксостату у жінок були на 24 % та 12 % вищими, ніж у чоловіків. Однак C_{max} та AUC, скориговані за масою тіла, були схожі в обох групах, тому зміна дози фебуксостату залежно від статі не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ліквестія® 80 мг та Ліквестія® 120 мг

Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

Ліквестія® 120 мг

Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП).

Лікарський засіб Ліквестія® показаний дорослим пацієнтам.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, зазначеної у розділі «Склад».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Меркаптопурин/азатіоприн.

Відповідно до механізму своєї дії фебуксостат пригнічує ксантиноксидазу, тому супутнє застосування не рекомендується. Пригнічення ксантиноксидази може призводити до підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові, що може викликати 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 або 120 мг).

Немає даних щодо безпеки застосування фебуксостату під час цитотоксичної хіміотерапії.

Дослідження взаємодії фебуксостату з іншими цитотоксичними хіміопрепаратами не проводилися.

Розиглітазон / субстрати CYP2C8.

Фебуксостат є слабким інгібітором CYP2C8 *in vitro*. В процесі дослідження паралельне введення 120 мг фебуксостату 1 раз на добу та одноразовий пероральний прийом дози розиглітазону 4 мг у здорових добровольців не впливало на фармакокінетику розиглітазону і його метаболіту N-дезметилрозиглітазону, що демонструє, що фебуксостат не пригнічує CYP2C8 фермент *in vivo*. Таким чином, одночасне введення фебуксостату і розиглітазону або інших субстратів CYP2C8 не вимагає корекції дози цих препаратів.

Теофілін. Проведено дослідження взаємодії фебуксостату за участю здорових добровольців для оцінки впливу пригнічення ксантиноксидази на збільшення рівня теофіліну в циркулюючій крові, що спостерігалося з іншими інгібіторами ксантиноксидази. Одночасне застосування фебуксостату у дозі 80 мг та теофіліну у дозі 400 мг не спричиняло жодних фармакокінетичних взаємодій або впливу на безпеку теофіліну. Таким чином, фебуксостат у дозі 80 мг можна застосовувати одночасно з теофіліном без особливих застережень. Даних щодо дози фебуксостату 120 мг немає.

Напроксен та інші інгібітори глюкуронізації.

Метаболізм фебуксостату залежить від активності ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази. Лікарські засоби, що пригнічують процес глюкуронізації, наприклад нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та пробенецид, теоретично можуть змінювати виведення фебуксостату. У здорових добровольців при одночасному застосуванні фебуксостату та напроксену по 250 мг 2 рази на добу спостерігалося посилення дії фебуксостату (C_{max} становить 28 %, AUC — 41 %, $t_{1/2}$ (період напіввиведення) — 26 %). У процесі клінічних досліджень застосування напроксену та інших НПЗЗ / інгібіторів ЦОГ-2 не супроводжувалося клінічно значущим збільшенням побічних реакцій.

Фебуксостат можна одночасно застосовувати з напроксеном без зміни їх дози.

Індуктори глюкуронізації.

Потужні індуктори УДФ-глюкуронілтрансферази можуть посилювати метаболізм та зменшувати ефективність фебуксостату. У пацієнтів, які застосовують потужні індуктори глюкуронізації, рекомендується контролювати рівень сечової кислоти у плазмі крові через 1–2 тижні одночасної терапії. При відміні індуктора глюкуронізації можливе підвищення рівня фебуксостату у плазмі крові.

Колхіцин/індометацин/гідрохлоротіазид/варфарин.

Фебуксостат можна одночасно застосовувати з колхіцином або індометацином без зміни дози препаратів.

Також не потрібно змінювати дозу фебуксостату при одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом.

Одночасне застосування фебуксостату з варфарином не вимагає зміни дози останнього. Застосування фебуксостату (80 мг або 120 мг 1 раз на добу) з варфарином у здорових добровольців не впливало на фармакокінетику останнього. Одночасне застосування з фебуксостатом також не впливало на МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) 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, спостерігалося збільшення AUC дезипраміну (субстрат CYP2D6) на 22 %, що свідчить про слабку пригнічувальну дію фебуксостату на фермент CYP2D6 *in vivo*.

Таким чином, при одночасному застосуванні фебуксостату та субстратів CYP2D6 немає необхідності змінювати їх дози.

Антацидні засоби.

При одночасному застосуванні з антацидами, що містять магнію гідроксид та алюмінію гідроксид, відмічається затримка всмоктування фебуксостату (приблизно на 1 годину) і зменшення C_{max} на 32 %, однак AUC фебуксостату суттєво не змінюється, тому фебуксостат можна поєднувати із антацидними засобами.

Особливості застосування.

Серцево-судинні захворювання.

У пацієнтів із серйозними серцево-судинними захворюваннями (наприклад 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, із загрозою та без загрози для життя.

Лікування цієї групи пацієнтів слід проводити з обережністю та регулярно контролювати їхній стан. Більш детально про безпеку застосування фебуксостату для серцево-судинної системи див. у розділах «Фармакодинаміка» та «Побічні реакції».

Профілактика і лікування гіперурикемії у пацієнтів із ризиком розвитку СЛП.

Пацієнти, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком СЛП та застосовують лікарський засіб Ліквестія®, при наявності клінічних показань мають знаходитись під наглядом кардіолога.

Алергія/гіперчутливість до лікарських засобів.

У межах постмаркетингового нагляду були рідкісні повідомлення про серйозні алергічні реакції / реакції гіперчутливості, у тому числі про випадки загрозливого для життя синдрому Стівенса — Джонсона, токсичного епідермального некролізу та гострих анафілактичних

реакцій/шоку. Здебільшого такі реакції спостерігалися протягом першого місяця застосування фебуксостату. У кількох, але не у всіх, пацієнтів були порушення ниркової функції та/або гіперчутливість до алопуринолу в анамнезі. Тяжкі реакції гіперчутливості, у тому числі медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), в деяких випадках були пов'язані з гарячкою, гематологічними порушеннями, нирковою або печінковою недостатністю.

Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми гіперчутливості/алергії, а також за ними слід спостерігати щодо розвитку таких реакцій. При появі серйозних алергічних реакцій / реакцій гіперчутливості, зокрема синдрому Стівенса — Джонсона, застосування фебуксостату треба негайно припинити, оскільки раннє припинення застосування покращує прогноз. Якщо у пацієнта мали місце алергічна реакція / реакція гіперчутливості, у тому числі синдром Стівенса — Джонсона, та гострі анафілактичні реакції/шок, то повторне призначення фебуксостату протипоказано.

Загострення (напад) подагри.

Лікування фебуксостатом слід розпочинати тільки у період після загострення хвороби. Фебуксостат може спровокувати напад подагри на початку лікування за рахунок зміни рівня сечової кислоти у сироватці через вихід уратів із депо. На початку лікування фебуксостатом рекомендується призначити НПЗЗ 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 з прискореним утворенням уратів (наприклад, на тлі злоякісних новоутворень та їх лікування або при синдромі Леша — Ніхана) можливе суттєве збільшення абсолютної концентрації ксантинів у сечі, що у рідкісних випадках супроводжується їх відкладенням у сечовивідних шляхах. Цього не спостерігалося в опорному клінічному дослідженні фебуксостату при СЛП. Через обмеженість досвіду застосування фебуксостату не показане пацієнтам при синдромі Леша — Ніхана.

Меркаптопурин/азатіоприн.

Фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам, які одночасно отримують меркаптопурин/азатіоприн, оскільки пригнічення ксантиноксидази фебуксостатом може спричинити підвищення концентрації меркаптопурину/азатіоприну в плазмі крові і призвести до тяжкої токсичності.

Якщо комбінації не можна уникнути, стан пацієнтів слід ретельно контролювати. Рекомендується зниження до 20 % або менше попередньо призначеної дози меркаптопурину або азатіоприну для уникнення можливих гематологічних ефектів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтів слід ретельно контролювати, а дозу меркаптопурину/азатіоприну потрібно згодом коригувати відповідно до терапевтичної відповіді та можливих токсичних ефектів.

Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів.

Досвіду застосування фебуксостату цій категорії пацієнтів немає, тому застосування

лікарського засобу не показано.

Теофілін.

Одноразове одночасне застосування фебуксостату у дозі 80 мг і теофіліну у дозі 400 мг не показало жодних фармакокінетичних взаємодій. Фебуксостат у дозі 80 мг можна застосовувати одночасно із теофіліном без ризику підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові. Даних щодо дози фебуксостату 120 мг немає.

Захворювання печінки.

У процесі комбінованої фази III клінічних досліджень у 5,0 % пацієнтів, які отримували фебуксостат, спостерігалися незначні зміни печінкових показників, тому рекомендується перевіряти функціональні печінкові показники до призначення фебуксостату та під час лікування при наявності показань.

Захворювання щитовидної залози.

У 5,5 % пацієнтів, які отримували фебуксостат протягом тривалого часу, спостерігалося підвищення рівня ТТГ (> 5,5 мкМО/мл) під час довгострокових відкритих розширених досліджень. Тому лікарський засіб слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції щитовидної залози.

Лактоза.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, треба проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Обмежений досвід застосування фебуксостату під час вагітності свідчить про відсутність несприятливого впливу препарату на перебіг вагітності та здоров’я плода/новонародженого. У ході досліджень на тваринах не було помічено його прямого або непрямого побічного впливу 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 фебуксостат проникає у грудне молоко та негативно впливає на розвиток новонароджених, яких годують цим молоком. Ризик потрапляння препарату в грудне молоко не може бути виключений. Фебуксостат не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження фертильності на тваринах у дозі 48 мг/кг/добу не виявили залежності побічних реакцій від дози. Дія лікарського засобу Ліквестія® на репродуктивну функцію людини невідома.

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

Були повідомлення про розвиток сонливості, запаморочення, парестезій та порушення чіткості зору на тлі застосування фебуксостату. Тому пацієнтам, які застосовують лікарський засіб Ліквестія®, рекомендується бути обережними при керуванні автотранспортними засобами та роботі з іншими механізмами до того часу, поки вони не будуть впевнені у відсутності вищезазначених побічних явищ препарату.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Подагра. Рекомендована доза лікарського засобу Ліквестія® становить 80 мг 1 раз на добу 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 дози лікарського засобу Ліквестія® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців.

Синдром лізису пухлини (СЛП). Рекомендована доза лікарського засобу Ліквестія® становить 120 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їжі.

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

Пацієнти літнього віку. Для цієї категорії пацієнтів корекція дози не потрібна.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпека застосування лікарського засобу вивчені недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна.

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

Подагра. При порушенні функції печінки легкого ступеня рекомендована доза становить 80 мг. Досвід застосування лікарського засобу при порушенні функції печінки помірного ступеня обмежений.

Синдром лізису пухлини (СЛП). Із опорного дослідження фази III (FLORENCE) були виключені тільки суб'єкти із печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Для пацієнтів, які були включені в дослідження, корекція дози у зв'язку із станом функцій печінки не потрібна.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Ліквестія® застосовується перорально незалежно від вживання їжі.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Ліквестія® 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 пацієнти, які застосовували дозу від 10 до 300 мг), післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 пацієнт, які отримували дозу від 80 до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, артралгія, міалгія, біль у кінцівках, набряки та втома. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями, та про рідкісні випадки раптової серцевої смерті.

У таблиці 2 зазначені побічні реакції, які виникали у пацієнтів при застосуванні фебуксостату. За частотою побічні реакції класифіковані таким чином: часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100) та рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000). Частота розвитку ґрунтується на дослідженнях та постмаркетинговому досвіді щодо пацієнтів із подагрою.

У кожній групі за частотою розвитку побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Таблиця 2.

Побічні реакції, що спостерігалися у фазі III комбінованих розширених довгострокових досліджень, післяреєстраційних досліджень безпеки та в період постмаркетингового спостереження у пацієнтів із подагрою.

З боку крові та лімфатичної системи	Рідко Панцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз*, анемія[#]
З боку імунної системи	Рідко Анафілактичні реакції*, гіперчутливість до препарату*
З боку ендокринної системи	Нечасто Підвищення рівня тиреостимулюючого гормону крові, гіпотиреоз[#]
З боку органів зору	Нечасто Затуманений зір Рідко Оклюзія артерії сітківки[#]
З боку харчування та обміну речовин	Часто*** Загострення (напади) подагри Нечасто Цукровий діабет, гіперліпідемія, зниження апетиту, збільшення маси тіла Рідко Зниження маси тіла, підвищення апетиту, анорексія
З боку психіки	Нечасто Зниження лібідо, безсоння Рідко Нервозність, пригнічений настрій[#], розлади сну[#]
З боку нервової системи та органів чуття	Часто Головний біль, запаморочення Нечасто Парестезії, геміпарез, сонливість, лєтаргія[#], зміна смакового сприйняття, гіпестезія, послаблення нюху Рідко Агевзія[#], відчуття печіння[#]
З боку органів слуху та лабіринту	Нечасто Шум у вухах Рідко Вертиго[#]
З боку серця	Нечасто Фібриляція передсердь, відчуття серцебиття, відхилення від норми на ЕКГ, блокада лівої ніжки пучка Гіса (див. розділ «Побічні реакції. Синдром лізису пухлини»), синусова тахікардія (див. розділ «Побічні реакції. Синдром лізису пухлини»), аритмія[#] Рідко Раптова серцева смерть*
З боку судин	Нечасто Артеріальна гіпертензія, припливи, припливи з відчуттям жару, кровотечі (див. розділ «Побічні реакції. Синдром лізису пухлини») Рідко Циркуляторний колапс[#]
З боку дихальної системи	Часто Задишка Нечасто Бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів[#], кашель, ринорея[#] Рідко Пневмонія[#]

З боку травної системи	Часто Діарея**, нудота Нечасто Біль у животі, біль у верхній частині живота[#], здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, сухість у роті, диспепсія, запор, часті випорожнення, метеоризм, дискомфорт у шлунку або кишечнику, виразка в ротовій порожнині, набряк губ[#], панкреатит Рідко Перфорація шлунково-кишкового тракту[#], стоматит[#]
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто Порушення функції печінки** Нечасто Жовчнокам’яна хвороба Рідко Гепатит, жовтяниця*, пошкодження печінки*, холецистит[#]
З боку шкіри та підшкірно-жирової тканини	Часто Висипання (у тому числі висипання з більш низькою частотою виникнення, див. нижче), свербіж Нечасто Дерматит, кропив’янка, зміна забарвлення шкіри, пошкодження шкіри, петехії, плямисті висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання, гіпергідроз, алопеція, екзема[#], еритема, нічна пітливість[#], псоріаз[#], висипання зі свербежем[#] Рідко Токсичний епідермальний некроліз*, синдром Стівенса — Джонсона*, ангіонабряк*, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами*, генералізовані висипання (серйозні)*, ексфоліативні висипання, фолікулярні висипання, везикульозні висипання, пустульозні висипання, еритематозні висипання, короподібні висипання
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто Артралгія, міалгія, біль у кінцівках[#] Нечасто Артрит, скелетно-м’язовий біль, слабкість у м’язах, судоми м’язів, скутість м’язів, скутість суглобів[#], бурсит, набряк суглобів[#], біль у спині[#], скелетно-м’язова скутість[#] Рідко Рабдоміоліз*, синдром ротаторної манжети[#], ревматична поліміалгія[#]
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто Ниркова недостатність, сечокам’яна хвороба, гематурія, полакіурія, протеїнурія, ургентні позиви до сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів[#] Рідко Тубулоінтерстиціальний нефрит*
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто Еректильна дисфункція
З боку організму загалом	Часто Набряки, втома Нечасто Біль у грудях, відчуття дискомфорту у грудях, біль[#], слабкість[#] Рідко Спрага, відчуття жару[#]

Результати лабораторних досліджень	Нечасто Підвищення рівня амілази у крові, зменшення кількості тромбоцитів, зменшення кількості лейкоцитів у крові, зменшення кількості лімфоцитів у крові, підвищення рівня креатину в крові, підвищення рівня креатиніну у крові, зниження рівня гемоглобіну крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня тригліцеридів у крові, підвищення рівня холестерину в крові, зниження гематокриту, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові, підвищення рівня калію у крові, підвищення МНВ[#] Рідко 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 процедурні ускладнення	Нечасто Забій

* Побічні реакції, що були виявлені в межах постмаркетингового аналізу.

** Діарея, що вимагала терапії, та відхилення результатів функціональних проб печінки від норми, що спостерігалися в дослідженнях фази III, розвивалися частіше у пацієнтів, які отримували супутню терапію колхіцином.

*** Див. розділ «Фармакодинаміка» щодо частоти загострень (нападів) подагри, що спостерігалися у фазі III окремих рандомізованих контрольованих досліджень.

[#] Побічні реакції, що спостерігалися під час післяреєстраційних досліджень безпеки.

Опис окремих побічних реакцій.

У межах постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості 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 бульозним ураженням шкіри або слизових оболонок та подразненням слизової оболонки очей. Реакції гіперчутливості на фебуксостат можуть проявлятися такими симптомами: шкірними реакціями, що характеризуються інфільтрованими макуло-папульозними висипаннями, генералізованими або ексфоліативними висипаннями, а також ураженнями шкіри, набряком обличчя, гарячкою, гематологічними порушеннями, такими як тромбоцитопенія та еозинофілія, та ураженням окремих органів або кількох органів (печінка та нирки, у тому числі тубулоінтерстиціальний нефрит).

Загострення (напади) подагри зазвичай спостерігалися невдовзі після початку лікування та протягом перших місяців лікування. Частота нападів подагри знижувалася з часом. При застосуванні фебуксостату рекомендується профілактика гострих нападів подагри.

Синдром лізису пухлини (СЛП).

Резюме профілю безпеки.

В процесі рандомізованого, подвійно сліпого опорного дослідження фази III FLORENCE

(FLO-01), у якому порівнювали фебуксостат і алопуринол (346 пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком СЛП), тільки у 22 (6,4 %) пацієнтів спостерігалися побічні реакції, а саме у 11 (6,4 %) пацієнтів у кожній групі лікування. Більшість побічних реакцій були легкого або помірного ступеня.

У цілому в процесі дослідження FLORENCE будь-яких додаткових підозр щодо безпеки застосування фебуксостату пацієнтам із подагрою не було, за винятком нижчезазначених трьох побічних реакцій (див. табл. 2).

З боку серця: нечасто — блокада лівої ніжки пучка Гіса, синусова тахікардія.

З боку судин: нечасто — кровотечі.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Даний лікарський препарат не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері. По 2 або 4 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак» (виробництво з продукції in bulk фірми-виробника Дженефарм С.А., Греція).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.