

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЕБЛОРИКА

(FEBLORICA)

Склад:

діюча речовина: фебуксостат;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 40 мг або 80 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармеллоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: Opadry white YS-1-7040.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглі, двоопуклі, від білого до майже білого кольору, з гладкою поверхнею.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринів у людини та утворюється в каскаді гіпоксантин → ксантин → сечова кислота. Обидва етапи вищезазначених перетворень каталізуються ксантиноксидазою (ХО). Фебуксостат є похідним 2-арилтіазолу, який досягає свого терапевтичного ефекту зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові шляхом селективного інгібування ХО зі значеннями K_i *in vitro* в діапазоні 0,6–10 нМ. Фебуксостат є непуриновим селективним інгібітором ХО (NP-SIXO), який потужно інгібує як окиснені, так і відновлені форми ХО.

Вплив на концентрацію сечової кислоти та ксантину

У здорових добровольців фебуксостат призводив до дозозалежного зниження 24-годинних середніх концентрацій сечової кислоти в сироватці крові та підвищення 24-годинних середніх

концентрацій ксантину в сироватці крові. Крім того, спостерігалось зниження загальної добової екскреції сечової кислоти зі сечею та збільшення загальної добової екскреції ксантину зі сечею. Відсоток зниження середньої концентрації сечової кислоти за 24 години у сироватці крові становив приблизно 55 % після прийому добової дози 80 мг.

Вплив на реполяризацію серця

Вплив фебуксостату на реполяризацію серця, оцінений за інтервалом QTс, оцінювався у здорових добровольців та пацієнтів із подагрою. Фебуксостат у дозах до 300 мг на добу (у 3,75 разів більше максимальної рекомендованої добової дози) у рівноважному стані не продемонстрував впливу на інтервал QTс.

Фармакокінетика.

У здорових добровольців максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) та площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) збільшувалися пропорційно дозі після одноразового та багаторазового застосування фебуксостату в дозах від 10 до 120 мг. Накопичення фебуксостату після застосування доз 10–240 мг кожні 24 години не виявлене. Передбачуваний середній термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) фебуксостату становив приблизно 5–8 годин.

Всмоктування. Всмоктування радіоміченого фебуксостату після перорального застосування дози лікарського засобу становило щонайменше 49 % (залежно від загальної радіоактивності, виділеної у сечі). $C_{\max}$ фебуксостату спостерігалася між 1 та 1,5 годинами після введення дози. Після багаторазового перорального прийому дози 40 мг та 80 мг 1 раз на добу $C_{\max}$ становить приблизно $1,6 \pm 0,6$ мкг/мл ($N=30$) і $2,6 \pm 1,7$ мкг/мл ($N=227$) відповідно. Абсолютна біодоступність фебуксостату не вивчалась. Після застосування декількох доз 80 мг 1 раз на добу у поєднанні з жирною їжею $C_{\max}$ зменшувалася на 49 %, а AUC — на 18 %. Однак це не супроводжувалося клінічно значущими змінами ступеня зменшення рівня сечової кислоти у плазмі крові (у разі багаторазового застосування в дозі 80 мг). Отже, лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Розподіл. Передбачуваний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{ss}/F) для фебуксостату був приблизно 50 л ($CV \sim 40$ %). Ступінь зв'язування фебуксостату з білками плазми крові (в основному з альбуміном) становить 99,2 % і не змінюється при підвищенні дози зі 40 мг до 80 мг.

Метаболізм. Фебуксостат активно метаболізується шляхом кон'югації за участю ферментів уридинфосфатглюконілтрансферази (УДФ-глюконілтрансферази), включаючи UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 та UGT2B7, та окиснення за участю ферментів цитохрому P450 (CYP), включаючи ферменти CYP1A2, 2C8 та 2C9, та ферментами, які не входять у систему ферментів P450. Відносний внесок кожної ізоформи ферменту в метаболізм фебуксостату невідомий. Окиснення бічного ланцюга ізобутилу призводить до утворення чотирьох фармакологічно активних гідроксиметаболітів, всі з яких наявні у плазмі крові людини у набагато нижчій кількості, ніж фебуксостат.

Основними метаболітами фебуксостату *in vivo* у сечі та калі є метаболіти ацилглюкуроніду фебуксостату (~ 35 % від дози) та окиснювальні метаболіти: 67M-1 (~ 10 % від дози),

67M-2 (~11 % від дози) і 67M-4 та вторинний метаболіт від 67M-1 (~ 14 % від дози).

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 % лікарського засобу 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 %).

Післяреєстраційні довгострокові дослідження

Дослідження CARES являло собою дослідження відсутності меншої ефективності, під час якого порівнювали результати серцево-судинних захворювань при застосуванні фебуксостату та 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.

Первинною кінцевою точкою в дослідженні CARES був час першої появи тяжких небажаних серцево-судинних явищ (ТНССЯ), що включали нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт, смерть від серцево-судинних патологій та нестабільну стенокардію з невідкладною коронарною реваскуляризацією.

Кінцеві показники (первинні та вторинні) аналізували відповідно до аналізу націлення на лікування (ІТТ), включаючи всіх суб'єктів, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу препарату у процесі подвійного сліпого дослідження.

При аналізі окремих компонентів ТНССЯ частота смертності від серцево-судинних патологій була вищою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу (4,3 % проти 3,2 % пацієнтів). Частота інших ТНССЯ була схожа у групах фебуксостату та алопуринолу, а саме: нелетального інфаркту міокарда (3,6 % проти 3,8 % пацієнтів), нелетального інсульту (2,3 % проти 2,3 % пацієнтів) та термінової реваскуляризації через нестабільну стенокардію (1,6 % проти 1,8 % пацієнтів).

Частота смертності з усіх причин також була вищою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу (7,8 % проти 6,4 % пацієнтів), що в основному обумовлювалося більш високим рівнем смертності 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 подіями, і госпіталізації з приводу перехідних ішемічних нападів були порівнянними для фебуксостату та алопуринолу.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Під час багаторазового застосування фебуксостату в дозі 80 мг не було зафіксовано змін $C_{\max}$ фебуксостату у пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Середня загальна AUC фебуксостату збільшувалася

приблизно у 1,8 раза порівняно з показниками у пацієнтів із нормальною функцією нирок. $C_{\max}$ та AUC активних метаболітів підвищувалися у 2 і 4 рази відповідно. Однак процентне зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові для пацієнтів з нирковою недостатністю було порівнянним із показниками з нормальною функцією нирок (58 % у групі з нормальною функцією нирок та 55 % у групі з тяжкими порушеннями функції нирок).

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу після багаторазових доз фебуксостату 40 мг або 80 мг середні значення CL/F фебуксостату у пацієнтів із подагрою та легкою ($n=334$), середньою ($n=232$) або тяжкою ($n=34$) нирковою недостатністю зменшились на 14 %, 34 % та 48 % відповідно порівняно з пацієнтами з нормальною ($n=89$) функцією нирок. Відповідні середні значення AUC фебуксостату у пацієнтів з нирковою недостатністю були збільшені на 18 %, 49 % та 96 % після прийому дози 40 мг та на 7 %, 45 % та 98 % після дозування 80 мг відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Застосування фебуксостату пацієнтам із нирковою недостатністю на кінцевій стадії, які перебувають на діалізі, не вивчалось.

Печінкова недостатність

При багаторазовому застосуванні фебуксостату в дозі 80 мг не виявлено суттєвих змін $C_{\max}$ і AUC фебуксостату та 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 проводилися.

Вік. Після багаторазового перорального застосування фебуксостату не було зафіксовано суттєвих змін AUC фебуксостату та його метаболітів у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими здоровими добровольцями.

Стать. Під час багаторазового перорального застосування фебуксостату $C_{\max}$ та AUC фебуксостату у жінок були на 30 % та 14 % відповідно вищими, ніж у чоловіків. Однак $C_{\max}$ та AUC, скориговані за масою тіла, були схожі для обох груп, тому зміна дози фебуксостату залежно від статі не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дозування 40 мг та 80 мг

Лікування хронічної гіперурикемії у хворих з подагрою, які мають незначну ефективність при застосуванні алопуринолу або непереносимість алопуринолу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Протипоказаний пацієнтам, які отримують лікування азатіоприном або меркаптопурином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Меркаптопурин/азатіоприн

Відповідно до механізму своєї дії фебуксостат пригнічує ксантиноксидазу, тому його одночасне застосування з меркаптопурином та азатіоприном не рекомендується. Пригнічення ксантиноксидази може призводити до підвищення концентрації обох лікарських засобів у плазмі крові, що може викликати токсичну реакцію. Дослідження взаємодії фебуксостату з лікарськими засобами, що метаболізуються ксантиноксидазою, не проводили.

Дослідження взаємодії фебуксостату під час цитотоксичної хіміотерапії не проводилися.

Розиглітазон/субстрати CYP2C8

Фебуксостат є слабким інгібітором CYP2C8 *in vitro*. У процесі дослідження у здорових добровольців паралельне застосування фебуксостату 1 раз на добу та одноразової дози розиглітазону 4 мг не впливало на фармакокінетику розиглітазону та його метаболіту N-дезметил розиглітазону, що демонструє, що фебуксостат не пригнічує фермент CYP2C8 *in vivo*. Отже, при одночасному застосуванні фебуксостату та розиглітазону або інших субстратів CYP2C8 корекція дози цих лікарських засобів не потрібна.

Теофілін

Проведено дослідження взаємодії фебуксостату за участю здорових добровольців для оцінки впливу пригнічення ксантиноксидази на збільшення рівня теофіліну в циркулюючій крові, що спостерігалось з іншими інгібіторами ксантиноксидази. Результати показали, що при одночасному застосуванні фебуксостату в дозі 80 мг та теофіліну в дозі 400 мг не виявлено жодних фармакокінетичних взаємодій або впливу на безпеку теофіліну. Отже, фебуксостат у дозі 80 мг можна застосовувати одночасно з теофіліном без особливих застережень.

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 після одночасного застосування фебуксостату та напроксену по 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 та інших НПЗЗ/інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) не супроводжувалося клінічно значущим збільшенням побічних реакцій.

Фебуксостат можна одночасно застосовувати з напроксом без зміни дози цих лікарських засобів.

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 лікарських засобів.

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

Одночасне застосування фебуксостату з варфарином не потребує зміни дози останнього. Застосування фебуксостату з варфарином не впливає на фармакокінетику останнього. Одночасне застосування з фебуксостатом також не впливає на міжнародне нормалізоване відношення (MNV) 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 фебуксостат 1 раз на добу, спостерігалось 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, спостерігається затримка всмоктування фебуксостату (приблизно на 1 годину) та зменшення C_{max} на 32 %, однак AUC фебуксостату суттєво не змінюється, тому фебуксостат можна поєднувати зі застосуванням антацидних засобів.

Особливості застосування.

Напади подагри

На початку лікування фебуксостатом часто спостерігається посилення нападів подагри через зміну рівня сечової кислоти у сироватці крові.

Для запобігання нападу подагри при застосуванні фебуксостату рекомендується одночасне профілактичне лікування НПЗЗ або колхіцином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Профілактична терапія спалахів може тривати протягом 6 місяців. Якщо під час лікування фебуксостатом виникає спалах подагри, прийом фебуксостату не слід припиняти.

Серцево-судинні розлади

У постмаркетинговому дослідженні CARES, в якому брали участь пацієнти з подагрою, які мали в анамнезі серйозні серцево-судинні захворювання, цереброваскулярні захворювання або цукровий діабет з мікро- та/або макросудинними захворюваннями, був більш високий рівень (134 [1,5 на 100 пацієнто-років) смерті від серцево-судинних захворювань у пацієнтів, які застосовували фебуксостат, порівняно з пацієнтами, які

застосовували алопуринол (100 [1,1 на 100 пацієнто-років]) [співвідношення ризику: 1,34, 95 % ДІ: 1,03; 1,73]. Первинна кінцева точка основних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) [сукупність серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту та нестабільної стенокардії з терміновою коронарною реваскуляризацією] була подібною для фебуксостату та алопуринолу [співвідношення небезпеки: 1,03, 95 % ДІ: 0,89; 1,21]. Фебуксостат був подібним до алопуринолу для лікування нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту та нестабільної стенокардії з терміновою коронарною реваскуляризацією.

У початковій фазі 3 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь пацієнти з подагрою, спостерігався більш високий рівень серцево-судинних тромбоемболічних подій (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт) у пацієнтів, які застосовували фебуксостат [1,09 на 100 РҮ (95 % ДІ 0,44-2,24)], ніж алопуринол [0,60 на 100 РҮ (95 % ДІ 0,16-1,53)].

Також повідомлялося про потенційний підвищений ризик серцевої недостатності у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями та/або факторами ризику серцево-судинних захворювань. Лікування фебуксостатом не рекомендується пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Необхідно контролювати ознаки та симптоми інфаркту міокарда, інсульту та серцевої недостатності.

Приймаючи рішення про призначення або продовження лікування фебуксостатом пацієнтам, необхідно враховувати ризики та переваги фебуксостату. Пацієнти повинні бути проінформовані про симптоми серйозних серцево-судинних подій та кроки, які слід вжити у разі їх виникнення.

Фебуксостат слід застосовувати лише пацієнтам, які мають неадекватну реакцію або непереносимість алопуринолу, або яким лікування алопуринолом не рекомендоване.

Алергія на лікарські засоби/гіперчутливість

Повідомлялося про серйозні реакції шкіри та гіперчутливості, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, DRESS-синдром та токсичний епідермальний некроліз, гострі анафілактичні реакції/шок у пацієнтів, які приймали фебуксостат.

У більшості випадків такі реакції спостерігалися протягом першого місяця застосування фебуксостату. У кількох пацієнтів спостерігалися порушення функції нирок та/або гіперчутливість до алопуринолу в анамнезі. Тяжкі реакції гіперчутливості, серед яких реакції, що супроводжуються еозинофілією і системними симптомами, у деяких випадках були пов'язані з гарячкою, гематологічною, нирковою або печінковою недостатністю.

Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми гіперчутливості/алергії, також за ними слід спостерігати щодо розвитку таких реакцій. У разі появи серйозних алергічних реакцій/реакцій гіперчутливості, у тому числі синдрому Стівенса-Джонсона, застосування фебуксостату треба негайно припинити, оскільки припинення застосування на ранньому етапі 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.

Відкладення ксантинів

У пацієнтів із прискореним утворенням уратів (наприклад, на тлі злоякісних новоутворень та їх лікування або при синдромі Леш-Ніхана) можливе суттєве збільшення абсолютної концентрації ксантинів у сечі, що супроводжується їх відкладенням у сечовивідних шляхах. Через обмеженість досвіду застосування фебуксостату за такого стану лікарський засіб не показаний таким пацієнтам.

Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів

Досвіду застосування фебуксостату цій категорії пацієнтів немає, тому застосування їм лікарського засобу не показане.

Пацієнти із захворюванням щитовидної залози

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

Реакції з боку печінки

Під час постмаркетингового періоду зафіксовано випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали фебуксостат, хоча повідомлення містять недостатньо інформації, необхідної для встановлення ймовірної причини. Під час рандомізованих контрольованих досліджень спостерігалось підвищення рівня трансаміназ втричі вище верхньої межі норми (ВМН) (аспартатамінотрансфераза (АСТ): 2 %, 2 %, аланінамінотрансфераза (АЛТ): 3 %, 2 % під час прийому фебуксостату та алопуринолу відповідно). Не спостерігалось посилення залежності доза-ефект для цих трансаміназ.

Перед початком лікування фебуксостатом рекомендується перевірка функції печінки (сироваткова АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза та загальний білірубін).

Необхідно негайно перевірити функцію печінки у пацієнтів, у яких спостерігаються симптоми, що можуть свідчити про ураження печінки. Ці симптоми включають втому, анорексію, дискомфорт у верхній частині живота, темний колір сечі або жовтяницю. У цьому клінічному контексті, якщо у пацієнта виявляють відхилення у печінкових пробах (АЛТ у 3 рази вище ВМН), потрібно перервати прийом фебуксостату, провести дослідження і встановити ймовірну причину реакції організму. Не слід відновлювати прийом фебуксостату у цих пацієнтів, якщо не виявлено пояснення аномалій печінкових проб.

Пацієнти, у яких рівень АЛТ у сироватці крові втричі перевищує референтний діапазон, а загальний білірубін у сироватці крові вдвічі, без альтернативного походження, піддаються ризику тяжкого ураження печінки, спричиненого лікарським засобом. Тому не слід відновлювати прийом фебуксостату таким пацієнтам. Пацієнтам із меншим підвищенням АЛТ або білірубіну в сироватці крові та з альтернативною ймовірною причиною реакції слід бути обережними під час прийому фебуксостату.

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.

Натрію сполуки

Лікарський засіб містить натрію кроскармелозу. Слід бути обережним при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Обмежений досвід застосування фебуксостату під час вагітності свідчить про відсутність несприятливого впливу на перебіг вагітності та здоров'я плода/новонародженого. У процесі 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. У зв'язку з вищенаведеним застосування фебуксостату протипоказано 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 виявляє негативний вплив на розвиток новонароджених, яких годують груддю. Ризик потрапляння лікарського засобу в грудне молоко не може бути виключений. У зв'язку з вищенаведеним застосування фебуксостату у період годування груддю протипоказано.

Фертильність

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

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

Були повідомлення про розвиток сонливості, запаморочення, парестезії та порушення чіткості зору на тлі застосування фебуксостату, тому пацієнтам, які застосовують фебуксостат, рекомендується бути обережними при керуванні автотранспортними засобами та роботі з іншими механізмами, поки вони не будуть впевнені у відсутності вищезазначених побічних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Подагра

Рекомендована доза становить 40 мг або 80 мг 1 раз на добу, приймають перорально, незалежно від вживання їжі. Рекомендована початкова доза становить 40 мг 1 раз на добу.

Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2

тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату до 80 мг 1 раз на добу.

Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців.

Ниркова недостатність

Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок рекомендована доза становить 40 мг.

Печінкова недостатність

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

При порушеннях функції печінки легкого ступеня коригування дози не потрібне. Досвід застосування лікарського засобу у разі порушення функції печінки помірного ступеня обмежений.

Пацієнти літнього віку

Для цієї категорії пацієнтів корекція дози не потрібна.

Спосіб застосування

Застосовують перорально незалежно від вживання їжі.

Діти.

Застосування фебуксостату пацієнтам віком до 18 років не показано через відсутність досвіду його застосування в педіатрії.

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 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрюю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або 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 явища раптової серцевої смерті.

У нижченаведеній таблиці зазначено побічні реакції, які виникають при застосуванні фебуксостату пацієнтами та 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 дослідженнях та постмаркетинговому досвіді щодо пацієнтів із подагрою.

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

Побічні реакції, що спостерігалися у фазі 3 комбінованих розширених довгострокових досліджень та в період постмаркетингового спостереження у пацієнтів із подагрою

Інфекції та інвазії	<u>Рідко</u> Оперізувальний герпес, целюліт, синусит, лишай стоп
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Рідко</u> Панцитопенія, тромбоцитопенія, ідеопатична тромбоцитопенічна пурпура, лейкоцитоз/лейкопенія, нейтропенія, спленомегалія, агранулоцитоз*, еозинофілія*
З боку імунної системи	<u>Рідко</u> Анафілактичні реакції*, гіперчутливість до препарату*
З боку ендокринної системи	<u>Нечасто</u> Підвищення рівня тиреотропного гормону
З боку органів зору	<u>Рідко</u> Затуманений зір
З боку обміну речовин	<u>Часто***</u> Загострення (напади) подагри <u>Нечасто</u> зниження/підвищення апетиту, непереносимість коров'ячого молока, зневоднення, цукровий діабет, дисліпідемія, подагра, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія, зменшення/збільшення маси тіла <u>Рідко</u> Зниження маси тіла, підвищення апетиту, анорексія
З боку психіки	<u>Нечасто</u> Зниження лібідо, безсоння <u>Рідко</u> Збудження, тривожність, депресія, дратівливість, нервозність, панічні атаки, зміна особистості, психотична поведінка, включаючи агресію*
З боку нервової системи	<u>Часто</u> Головний біль <u>Нечасто</u> Запаморочення, парестезії, геміпарез, сонливість, зміна смакового сприйняття, гіпестезія, послаблення нюху <u>Рідко</u> Порушення рівноваги, порушення мозкового кровообігу, гострий полірадикуліт, геміпарез, лакунарний інфаркт, млявість, мігрень, транзиторна ішемічна атака, тремор
З боку органу слуху та лабіринту	<u>Рідко</u> Шум у вухах

З боку серцевої системи	<u>Нечасто</u> Стенокардія, фібриляція/тріпотіння передсердь, внутрішньосерцевий шум, відхилення від норми на ЕКГ, прискорене серцебиття, синусова брадикардія, тахікардія <u>Рідко</u> Інфаркт міокарда (деякі з летальним наслідком)*, серцева недостатність*
З боку судинної системи	<u>Нечасто</u> Артеріальна гіпертензія/гіпотензія, припливи, припливи з відчуттям жару
З боку дихальної системи	<u>Нечасто</u> : задишка, бронхіт, закладеність дихальних шляхів, чхання, подразнення горла, інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель, сухість у носі. <u>Рідко</u> : носові кровотечі, гіперсекреція навколоносових пазух, набряк гортані, хрипи
З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Часто</u> Діарея**, нудота <u>Нечасто</u> Біль у животі, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, сухість у роті, диспепсія, запор, часті випорожнення, метеоризм, дискомфорт у шлунку або кишечнику, виразкова хвороба шлунка, гастрит <u>Рідко</u> Панкреатит, виразки в ділянці рота
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	<u>Часто</u> Порушення функції печінки** <u>Нечасто</u> Жовчнокам'яна хвороба, холецистит, стеаноз <u>Рідко</u> Гепатит, жовтяниця*, печінкова недостатність (деколи з летальним наслідком)*
З боку шкіри та підшкірно-жирової тканини	<u>Часто</u> Висипання (у тому числі висипання з більш низькою частотою виникнення, див. нижче) <u>Нечасто</u> Дерматит, кропив'янка, свербіж, зміна забарвлення шкіри, пошкодження шкіри, петехії, п'ятнисті висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання <u>Рідко</u> Синдром Стівенса-Джонсона*, DRESS та токсичний епідермальний некроліз*, ангіонабряк*, реакції на препарат, що супроводжуються еозинофілією та системними симптомами*, генералізовані висипання (серйозні)*, еритема*, ексфоліативні висипання, фолікулярні висипання, везикулярні висипання, пустульозні висипання, сверблячі висипання*, еритематозні висипання, кореподібні висипання, алопеція, підвищена пітливість, зміна кольору волосся, аномальний ріст волосся
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	<u>Нечасто</u> Біль у суглобах, артрит, біль у м'язах, скелетно-м'язовий біль, слабкість у м'язах, судоми м'язів, скутість м'язів, бурсит, подагричний тофус <u>Рідко</u> Рабдоміоліз*, скутість суглобів, скелетно-м'язова скутість

З боку нирок та сечовивідних шляхів	<u>Нечасто</u> Ниркова недостатність*, сечокам'яна хвороба, гематурія, полакіурія, протеїнурія*, інфекція нирок та сечовивідних шляхів <u>Рідко</u> Тубулоінтерстиціальний нефрит*, наполегливі позиви до сечовипускання
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	<u>Нечасто</u> Еректильна дисфункція, біль у молочній залозі, гінекомастія, мастит
З боку організму загалом	<u>Часто</u> Набряки <u>Нечасто</u> Підвищена втомлюваність, біль у грудях/дискомфорт, відчуття хворобливості, порушення ходи, грипоподібні симптоми, новоутворення (пухлина), біль <u>Рідко</u> Спрага
Лабораторні показники	<u>Нечасто</u> Підвищений рівень креатину, знижений бікарбонат, підвищений натрій, відхилення від норми на ЕЕГ, підвищений рівень холестерину, підвищений рівень тригліцеридів, підвищений рівень амілази, підвищений рівень калію, підвищений рівень ТТГ, підвищений рівень кількості тромбоцитів, знижений рівень гематокриту, знижений рівень гемоглобіну, знижений рівень кількості еритроцитів, підвищений рівень сечовини у крові, підвищений рівень концентрації азоту сечовини у крові/показник креатину, підвищений рівень ЛДГ, підвищений рівень ПСА <u>Рідко</u> Підвищений рівень глюкози, подовжений активований частковий тромбопластиновий час, підвищений рівень середнього об'єму еритроцитів, підвищений рівень лужної фосфатази, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові, підвищений/знижений діурез, зменшена кількість лімфоцитів, зменшена кількість нейтрофілів, збільшена/зменшена кількість лейкоцитів, відхилення від норми проби на коагуляцію, підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), подовжений протромбіновий час, наявність циліндрів у сечі, позитивний результат проби сечі на лейкоцити та білок

* Побічні реакції, що спостерігалися в межах постмаркетингового спостереження.

** Діарея та відхилення результатів функціональних проб печінки від норми, які вимагали терапії, що спостерігалися в дослідженнях фази 3, розвивалися частіше у пацієнтів, які отримували супутню терапію колхіцином.

*** Див. розділ «Фармакодинаміка» щодо частоти загострень (нападів) подагри, що спостерігалися у фазі 3 індивідуальних рандомізованих контрольованих досліджень.

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.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Невідома.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Манкайнд Фарма Лімітед, Юніт-II.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віледж Кішанпура, П.О. Джамнівала, Техсіл Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур 173025, Хімачал Прадеш, Індія.