ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПОДАФЕБ

(PODAFEB)

Склад:

діюча речовина: фебуксостат;

1 таблетка містить фебуксостату 80 мг або 120 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропіл-целюлоза; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; *оболонка:* суміш для плівкового покриття Opadry II Yellow (85F42129): спирт полівініловий; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь (макрогол); тальк; заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 80 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору;

таблетки по 120 мг: таблетки продовгуватої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору.

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 похідним 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 Кі (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 пригнічує інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів або піримідинів, таких як гуаніндезаміназа, гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза, або пуриннуклеозид-фосфорилаза.

Клінічна ефективність та безпека.

Подагра

Ефективність фебуксостату була підтверджена у фазі 3 трьох основних досліджень (два основних дослідження APEX і FACT і додаткове дослідження CONFIRMS, описані нижче), які включали 4101 пацієнта із гіперурикемією і подагрою. У кожному з цих основних досліджень фази 3 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 крові не перевищувала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). У додатковому дослідженні CONFIRMS фази 3, результати якого стали доступні після першої реєстрації фебуксостату, первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, у яких концентрація сечової кислоти в сироватці крові 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 3 (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) було рандомізованим, подвійним 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) або алопуринол (300 мг 1 раз на добу (n=258) для пацієнтів із початковою сироватковою концентрацією креатиніну ≤ 1,5 мг/дл або 100 мг 1 раз на добу (n=10) для пацієнтів із початковою 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).

Дослідження FACT: дослідження ефективності фебуксостату з алопуринол-контролем (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фази 3 було рандомізованим, подвійним 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.

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

Таблиця 1

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 початковою сироватковою концентрацією креатиніну > 1,5 мг/дл і ≤ 2,0 мг/дл) або 300 мг 1 раз на добу (n=509), в ході 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 крові

< 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 3 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. 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 крові < 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) в останній візит становила 45 % для фебуксостату 40 мг, 67 % для фебуксостату 80 мг і 42 % для алопуринолу 300/200 мг відповідно.

Первинна кінцева точка у підгрупі пацієнтів з порушенням функції нирок

У дослідженні APEX оцінювали ефективність препарату з участю 40 пацієнтів із порушенням функції нирок (тобто з початковою 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), 45 % (120 мг раз на добу) і 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 і 55 % у групі з тяжким порушенням функції нирок).

Проспективний аналіз, проведений з участю пацієнтів з подагрою і порушенням функції нирок за допомогою дослідження CONFIRMS, показав, що фебуксостат був значно ефективнішим: рівень сечової кислоти в сироватці крові знижувався до рівня < 6,0 мг/дл порівняно з таким при застосуванні алопуринолу 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 із сироватковою концентрацією сечової кислоти ≥ 10 мг/дл

Початкова 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 < 6,0 мг/дл в останні

3 візити) була досягнута у 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 і 0 % у групі плацебо.

За даними дослідження CONFIRMS, частка пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки ефективності (сироваткова концентрація сечової кислоти < 6,0 мг/дл в останній візит), у групі пацієнтів з початковою сироватковою концентрацією сечової кислоти ≥ 10 мг/дл, які отримували фебуксостат 40 мг 1 раз на добу, становила відповідно 27 % (66/249), фебуксостат 80 мг 1 раз на добу 49 % (125/254) і 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 пацієнти з терапевтичної групи фебуксостату 120 мг (36 %), які потребували терапії нападів подагри, порівнювалися з пацієнтами, які застосовували фебуксостат 80 мг (28 %), алопуринол 300 мг (23 %) та плацебо (20 %). Частота нападів була вищою після профілактичного періоду і з часом поступово знижувалася. Від 46 % до 55 % пацієнтів проводилося лікування нападів подагри з 8 тижня і з 28 тижня. Напади подагри, що виникли протягом останніх 4-х тижнів випробувань

(24–28 тижні), спостерігалися у 15 % пацієнтів (фебуксостат 80, 120 мг), 14 % пацієнтів (алопуринол 300 мг) і 20 % пацієнтів (плацебо).

Дослідження FACT: протягом 8-тижневого профілактичного періоду пацієнти з терапевтичної групи фебуксостату 120 мг (36 %), які потребували терапії нападів подагри, порівнювалися з пацієнтами обох терапевтичних груп, де застосовували фебуксостат 80 мг (22 %) та алопуринол 300 мг (21 %). Після 8-тижневого профілактичного періоду частота нападів збільшилася і з часом поступово знизилася (64 % і 70 % пацієнтів, які отримували лікування з приводу нападів подагри з 8–52 тижня). Напади подагри протягом останніх 4-х тижнів випробувань (49–52 тижні) спостерігалися у 6–8 % пацієнтів (фебуксостат 80 мг, 120 мг), і 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 крові після лікування зменшувалася до < 6,0 мг/дл, < 5,0 мг/дл або < 4,0 мг/дл порівняно 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), становила 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): дослідження EXCEL було трирічним, відкритим, мультицентровим, рандомізованим, розширеним, алопуринол-контрольованим дослідженням безпеки фази 3, яке проводили для оцінки безпеки з участю пацієнтів, які пройшли основні дослідження фази 3 (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) та 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 < 6,0 мг/дл на 36-му місяці).

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

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 2, що проводилося з участю пацієнтів, які закінчили 4-тижневий прийом фебуксостату з подвійним сліпим дозуванням у випробуванні TMX-00-004. Дослідження включало 116 пацієнтів, які отримували спочатку фебуксостат 80 мг 1 раз на добу. Для 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 становила більше 80 % (81–100 %) для кожної з груп за дозою фебуксостату.

У фазі 3 клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували фебуксостат, спостерігалися незначні зміни печінкових показників (5,0 %). Частота даних змін була схожа з такою при застосуванні 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 (> 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 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 з ознаками мікроангіопатії або макроангіопатії. Для досягнення рівня 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 та з 200 до 400 мг для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості.

Первинною кінцевою точкою в дослідженні CARES був час першої появи MACE (важливі побічні серцево-судинні явища), складової нелетального інфаркту міокарда, нелетального інсульту, летального наслідку від серцево-судинних патологій та нестабільної стенокардії з невідкладною коронарною реваскуляризацією.

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

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

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

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

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

Частота летальності з усіх причин також була вищою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу (7,8 % проти 6,4 % пацієнтів; ЧСС 1,22; 95 % ДІ 1,01–1,47), що в основному зумовлювалося 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 із ішемією, венозними тромбоемболічними подіями, і госпіталізації з

приводу перехідних ішемічних нападів були порівнянними для фебуксостату та алопуринолу.

Дослідження FAST було проспективним, рандомізованим, відкритим дослідженням з маскуванням кінцевої точки, в якому порівнювали профіль безпеки фебуксостату й алопуринолу для серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічною гіперурикемією (в умовах, коли відкладення уратів вже відбулося) і факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (тобто пацієнти віком від 60 років і принаймні з одним іншим фактором ризику ССЗ). Пацієнти, що відповідали критеріям включення у дослідження, отримували лікування алопуринолом до рандомізації і, якщо було потрібно, їм коригували дозу з урахуванням клінічної оцінки, рекомендацій Європейської протиревматичної ліги (EULAR) і затвердженої схеми дозування. Наприкінці підготовчої фази застосування алопуринолу пацієнти з рівнем сироваткової концентрації сечової кислоти (sUA) < 0,36 ммоль/л (< 6 мг/дл) або пацієнти, які отримували максимальну переносну дозу чи максимальну дозволену дозу алопуринолу, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання лікування або фебуксостатом, або алопуринолом. Первинною кінцевою точкою дослідження FAST був час до першого настання будь-якої події, що входить до складової кінцевої точки Antiplatelet Trialists' Collaborative (APTC), в тому числі:

— госпіталізація з приводу нелетального інфаркту міокарда (ІМ) / гострого коронарного синдрому (ГКС) з позитивною реакцією на біомаркери;

— нелетальний інсульт;

— смерть в результаті серцево-судинного ускладнення.

Первинний аналіз ґрунтувався на підході, який враховував дані пацієнтів, що отримували лікування.

В цілому були рандомізовані 6128 пацієнтів, з яких 3063 отримували фебуксостат і 3065 — алопуринол.

У первинному аналізі даних пацієнтів, які отримували лікування, фебуксостат не поступався алопуринолу за частотою виникнення первинної кінцевої точки, яка спостерігалася у 172 пацієнтів (1,72/100 пацієнто-років) в групі фебуксостату порівняно з 241 пацієнтом (2,05/100 пацієнто-років) в групі алопуринолу, зі скоригованим відношенням ризиків [ВР] 0,85 (95 % ДІ: 0,70, 1,03), p < 0,001. Аналіз даних пацієнтів, які отримували лікування, для первинної кінцевої точки в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі не продемонстрував суттєвої різниці між групами лікування: 65 (9,5 %) пацієнтів з подіями у групі фебуксостату і 83 (11,8 %) пацієнтів з подіями у групі алопуринолу; скориговане відношення ризиків [ВР] 1,02 (95 % ДІ: 0,74–1,42); p = 0,202.

Лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі. Загалом, у групі фебуксостату було менше смертей (62 смерті від ССЗ і 108 смертей з інших причин), ніж у групі алопуринолу (82 смерті від ССЗ і 174 смерті з інших причин).

При лікуванні фебуксостатом спостерігалося більше зниження рівня сечової кислоти порівняно з лікуванням алопуринолом.

Синдром лізису пухлини (СЛП)

Ефективність та безпека 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), подвійне сліпе, опорне дослідження фази III, проведене для порівняння фебуксостату в дозуванні 120 мг один раз на добу і 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 крові. 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 крові (AUC sUA_{1-8}) і зміну рівня креатиніну в сироватці крові (sC), з першого по восьмий день кожна.

До дослідження було включено 346 пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями, які отримували хіміотерапію і мали середній/високий ступінь ризику розвитку СЛП. Середнє значення AUC sUA_{1-8} (мг × ч/дл) було значно нижчим при прийомі фебуксостату (514,0 ± 225,71 порівняно з 708,0 ± 234,42; середнє найменших квадратів для різниці: -196,794 [95 % довірчого інтервалу: -238,600; -154,988]; p < .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 значущих 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 % довірчого інтервалу: -0,6467; 8,8406]; p=0,0903). З урахуванням вторинних кінцевих точок, статистично значущих відмінностей за частотою розвитку лабораторно підтвердженого СЛП не було (8,1 % і 9,2 % для фебуксостату і алопуринолу відповідно; відносний ризик: 0,875 [95 % довірчого інтервалу: 0,4408; 1,7369]; p=0,8488) і клініки синдрому розпаду пухлини не було (1,7 % і 1,2 % для фебуксостату і алопуринолу відповідно; відносний ризик: 0,994 [95 % довірчого інтервалу: 0,9691; 1,0199]; p=1,0000). Частота всіх ознак і симптомів, що виникли під час лікування, а також побічних реакцій, становила 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 більш швидку дію щодо зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові порівняно з алопуринолом. Дані щодо порівняння фебуксостату і расбурикази на даний час відсутні. Ефективність та безпека фебуксостату не були встановлені для пацієнтів з гострим тяжким СЛП, наприклад 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, отриманими з участю пацієнтів з гіперурикемією і подагрою, які застосовували фебуксостат в дозах 40–240 мг 1 раз на добу. В цілому отримані значення фармакокінетичних параметрів відповідають таким у здорових добровольців, які, отже, 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 сироватці крові (при багаторазовому застосуванні у дозі 80 мг). Таким чином лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Передбачуваний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{ss}/F) для фебуксостату змінюється від 29 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 не змінюється при підвищенні дози з 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 з участю уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФ-глюкуроніл-трансферази) та окиснення з участю ферментів системи цитохрому Р 450 (CYP). Усього ідентифіковано 4 фармакологічно активних гідроксильних метаболіти фебуксостату; 3 з них були виявлені у плазмі людини. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини засвідчили, що ці окиснені метаболіти утворюються переважно під дією CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 або CYP2C9, тоді як фебуксостату глюкуронід утворюється головним чином під дією УДФ-глюкуроніл-трансферази 1A1, 1A8 та 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 та їх кон'югатів (13 %) та інших невідомих метаболітів (3 %). Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом у вигляді незміненого фебуксостату (12 %), ацилглюкуроніду діючої речовини (1 %), відомих окиснених метаболітів та їх кон'югатів (25 %) та інших невідомих метаболітів (7 %).

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність. При багаторазовому застосуванні фебуксостату у дозі 80 мг не було відзначено 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 × година/мл у пацієнтів із нормальною функцією нирок до 13,2 мкг × година/мл у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю. C_{max} та AUC активних метаболітів підвищувалися у 2 і 4 рази відповідно. Проте пацієнтам із нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Печінкова недостатність. При багаторазовому застосуванні фебуксостату у дозі 80 мг не було відзначено суттєвих змін C_{max} та 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 із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-

П’ю) не проводили.

Вік. При багаторазовому пероральному застосуванні фебуксостату не було відзначено 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 відповідно, 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 80 мг та 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.

Для дозування 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 показаний дорослим пацієнтам.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини лікарського засобу.

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 спричинити мієлотоксичну реакцію. У разі одночасного введення фебуксостату дози меркаптопурину/азатіоприну слід зменшити до 20 % або менше від раніше призначеної дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Адекватність запропонованої корекції дози, яка ґрунтувалася на моделюванні та імітаційному аналізі даних доклінічних досліджень на щурах, була підтверджена результатами клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів у здорових добровольців, які отримували азатіоприн у

дозі 100 мг окремо та зменшену дозу азатіоприну (25 мг) у комбінації з фебуксостатом (40 або 120 мг).

Дослідження взаємодії фебуксостату під час іншої цитотоксичної хіміотерапії не проводили. У процесі дослідження пацієнтам із СЛП з декількома режимами хіміотерапії призначали фебуксостат у дозі 120 мг, включаючи моноклональні антитіла. Однак під час цього дослідження взаємодії лікарський препарат-лікарський препарат та лікарський препарат-захворювання не досліджували. Тому можливість взаємодії з будь-якими цитотоксичними препаратами, що сумісно призначають, виключати не можна.

Розиглітазон/субстрати CYP2C8

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

Теофілін

Проведено дослідження взаємодії фебуксостату з участю здорових добровольців для оцінки впливу пригнічення ксантиноксидази на збільшення рівня теофіліну в циркулюючій крові, що спостерігалося з іншими інгібіторами ксантиноксидази. Результати дослідження показали, що при одночасному застосуванні фебуксостату у дозі 80 мг та теофіліну у дозі 400 мг не було жодних фармакокінетичних взаємодій або впливу на безпеку теофіліну. Таким чином, фебуксостат у дозі 80 мг можна застосовувати одночасно із 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 НПЗЗ та пробенецид, теоретично можуть впливати на виведення фебуксостату. У здорових добровольців при одночасному застосуванні фебуксостату та напроксену по 250 мг 2 рази на добу спостерігалося посилення дії фебуксостату (C_{max} (максимальна концентрація) становить 28 %, AUC (площа під кривою) – 41 %, $t_{1/2}$ (період напіввиведення) – 26 %). У процесі 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 ферменту 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 у здорових добровольців фебуксостату (80 мг або 120 мг 1 раз на добу) із варфарином не впливає на фармакокінетику останнього. Одночасне застосування з фебуксостатом також не впливає 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 з 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, відзначається затримка всмоктування фебуксостату (приблизно на 1 годину) та зменшення C_{max} на 32 %, однак AUC фебуксостату суттєво не змінюється, тому фебуксостат можна застосовувати з антацидними засобами.

Особливості застосування.

Серцево-судинні захворювання

Лікування хронічної гіперурикемії

Під час розробки лікарського засобу і в одному післяреєстраційному дослідженні (CARES) у пацієнтів з уже наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад: інфаркт міокарда, інсульт або нестабільна стенокардія) при застосуванні фебуксостату спостерігалася більша кількість серцево-судинних ускладнень з летальним наслідком порівняно з алопуринолом.

Проте в подальшому післяреєстраційному дослідженні (FAST) фебуксостат не поступався алопуринолу за частотою як летальних, так і нелетальних серцево-судинних ускладнень.

Лікування цієї групи пацієнтів слід проводити обережно та з регулярним наглядом.

Детальніше про безпеку фебуксостату для серцево-судинної системи див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка».

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 фебуксостат, при наявності клінічних

показань знаходяться під наглядом кардіолога.

Алергія/гіперчутливість на лікарські засоби

У межах постмаркетингового нагляду були рідкісні повідомлення про серйозні алергічні реакції/реакції гіперчутливості, у тому числі загрозливого 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, але не у всіх пацієнтів спостерігалися порушення ниркової функції та/або гіперчутливість до алопуринолу в анамнезі. Тяжкі реакції гіперчутливості, у тому числі реакції, що супроводжуються еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), у деяких випадках були пов'язані з лихоманкою, гематологічною, 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, синдрому Стівенса–Джонсона в тому числі, застосування фебуксостату треба негайно припинити, оскільки раннє припинення застосування покращує прогноз. Якщо у пацієнта розвинулася 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 крові через вихід уратів із депо. На початку лікування фебуксостатом рекомендується призначити нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) або колхіцин на термін не менше 6 місяців для профілактики нападів подагри.

При розвитку нападу подагри на тлі застосування фебуксостату лікування слід продовжувати. Одночасно необхідно проводити відповідну індивідуальну терапію загострення подагри. При тривалому застосуванні фебуксостату частота та тяжкість нападів подагри зменшуються.

Відкладення ксантинів

У пацієнтів із 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 фебуксостат не показаний пацієнтам при синдромі Леша–Ніхана.

Меркаптопурин/азатіоприн

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

Якщо комбінації не уникнути, рекомендується зменшити дозу меркаптопурину/азатіоприну до 20 % або менше попередньо призначеної дози, щоб запобігти можливим гематологічним впливам (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтів слід ретельно контролювати, а дозу меркаптопурину/азатіоприну потрібно згодом коригувати на основі оцінки терапевтичної відповіді та настання можливих токсичних ефектів.

Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів

Досвіду застосування фебуксостату цій категорії пацієнтів немає, тому застосування препарату не показано.

Теофілін

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

Захворювання печінки

У ході комбінованої фази 3 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 показника ТТГ (> 5,5 мкМО/мл) під час довгострокових відкритих розширених досліджень. Тому лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушенням функції щитовидної залози.

Лактоза

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкими спадковими хворобами як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати даний лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Обмежений досвід застосування фебуксостату у період 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. Фебуксостат не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає фебуксостат у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що фебуксостат проникає у грудне молоко та має негативний вплив 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 при застосуванні 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, парестезій та порушення чіткості зору на тлі застосування фебуксостату. Тому пацієнтам, які застосовують фебуксостат, рекомендується бути обережним при керуванні автотранспортними засобами та роботі з іншими механізмами до того часу, поки вони не будуть впевнені у відсутності вищезазначених побічних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Подагра.

Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату 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 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 (СЛП).

Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі.

Застосування лікарського засобу Подафеб 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 із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна.

Печінкова недостатність.

Дослідження ефективності та безпеки фебуксостату у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда–П’ю) не проводили.

- *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).* З опорного дослідження були виключені тільки суб’єкти із печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Для пацієнтів, які були включені в дослідження, корекція дози у зв’язку зі станом функцій печінки не потрібна.

Спосіб застосування

Застосовувати перорально, незалежно від прийому 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 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг), післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були: загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, біль у суглобах, біль у м’язах, біль у кінцівках, набряки та підвищена втомлюваність. 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 та 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 представлено у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Таблиця 2. Побічні реакції, що спостерігалися у фазі 3 комбінованих розширених довгострокових досліджень, післяреєстраційних дослідженнях 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[#], розлад сну[#]
З боку нервової системи	Часто Головний біль, запаморочення Нечасто парестезії, геміпарез, сонливість, летаргія[#], зміна смакового сприйняття, гіпестезія, послаблення нюху Рідко Агевзія[#], відчуття печіння[#]
З боку органу слуху та лабіринту	Нечасто Шум у вухах Рідко Вертиго[#]
З боку серцевої системи	Нечасто Фібриляція передсердь, відчуття серцебиття, відхилення від норми на ЕКГ, блокада лівої ніжки пучка Гіса (див. розділ «Синдром лізису пухлини»), синусова тахікардія (див. розділ «Синдром лізису пухлини»), аритмія[#] Рідко Раптова серцева смерть*
З боку судинної системи	Нечасто Артеріальна гіпертензія, припливи, припливи з відчуттям жару, кровотечі (див. розділ «Синдром лізису пухлини») Рідко Циркуляторний колапс[#]

З боку дихальної системи	Часто Задишка Нечасто Бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекція нижніх дихальних шляхів[#] , кашель, ринорея[#] Рідко Пневмонія[#]
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто Діарея**, нудота Нечасто 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, виразки в ділянці рота, 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*, печінкова недостатність*, 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 висипи, макулопапульозні висипи, папульозні висипи, підвищена пітливість, алопеція, екзема[#], еритема, нічна пітливість[#], псоріаз[#], сверблячі висипи[#] Рідко Токсичний епідермальний некроліз*, синдром Стівенса–Джонсона*, ангіонабряк*, реакції на препарат, що супроводжуються еозинофілією та системними симптомами*, генералізовані висипи (серйозні)*, ексфоліативні висипи, фолікулярні висипи, везикульозні висипи, пустульозні висипи, еритематозні висипи, короподібні висипи
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто Біль у суглобах, біль у м’язах, біль у кінцівках[#] Нечасто Артрит, скелетно-м’язовий біль, слабкість у м’язах, судоми м’язів, скутість м’язів, бурсит, набряк суглобів[#], біль у спині[#], скелетно-м’язова скутість[#], скутість суглобів Рідко Рабдоміоліз*, синдром здавлення ротатора плеча[#], ревматична поліміалгія[#]
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто Ниркова недостатність, сечокам’яна хвороба, гематурія, полакіурія, протеїнурія, нестримні 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, підвищена втомлюваність Нечасто Біль у грудях, відчуття дискомфорту у грудях, біль[#], нездужання[#] Рідко Спрага, відчуття жару[#]
Додаткові методи 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 міжнародного нормалізованого відношення (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, інтоксикації та ускладнення процедур	Нечасто Забиття[#]

* 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.

[#] Побічні реакції, про які повідомляється в ході 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 характеризується 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 пухлин (СЛП)

Резюме профілю безпеки.

В ході рандомізованого, подвійного сліпого опорного дослідження фази 3 FLORENCE (FLO-01), у якому порівнювали фебуксостат та 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 ході дослідження FLORENCE будь-яких додаткових підозр щодо безпеки застосування фебуксостату пацієнтам із подагрою не було, за винятком нижчезазначених трьох побічних реакцій (див. табл. 2).

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 побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua