

19

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.08.2020 № 1910
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18195/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
08.02.2024 № 214

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Фебуксостат КРКА
(Febuxostat KRKA)

Склад:

діюча речовина: фебуксостат;

1 таблетка містить 120 мг фебуксостату;

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

плівкова оболонка: спирт полівініловий, макрогол 3350, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Коричнювато-жовті, злегка двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у формі капсул, з насічкою з обох боків.

Насічка призначена лише для поділу таблетки для полегшення ковтання, а не для поділу на рівні дози.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринів у людини та утворюється внаслідок каскаду реакцій гіпоксантин → ксантин → сечова кислота. Ксантиноксидаза є каталізатором обох етапів цієї реакції. Фебуксостат є похідною речовиною 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 пригнічує 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 в трьох основних дослідженнях фази 3 (два основні 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 концентрацію сечової кислоти в сироватці крові та підтримував її на належному рівні в порівнянні 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 3, результати якого стали доступні після першої реєстрації препарату фебуксостат, первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, у яких концентрація сечової кислоти в сироватці крові не перевищувала 6,0 мг/дл під час фінального обстеження. У наведені 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, яким застосовували: 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 із початковим рівнем креатиніну в сироватці крові $\leq 1,5$ мг/дл або 100 мг 1 раз на добу (n = 10) для пацієнтів із початковим рівнем креатиніну в сироватці крові $> 1,5$ мг/дл і $\leq 2,0$ 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 (80 мг та 120 мг фебуксостату 1 раз на добу) порівняно з алопуринолом у звичайній дозі 300 мг (n = 258)/ 100 мг (n = 10) у зменшенні концентрації сечової кислоти в сироватці крові нижче 6 мг/дл (357 мкмоль/л) (див. таблицю 2 і рисунок 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 утримуванні концентрації сечової кислоти в сироватці крові нижче 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

У таблиці 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 обстежень.

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)

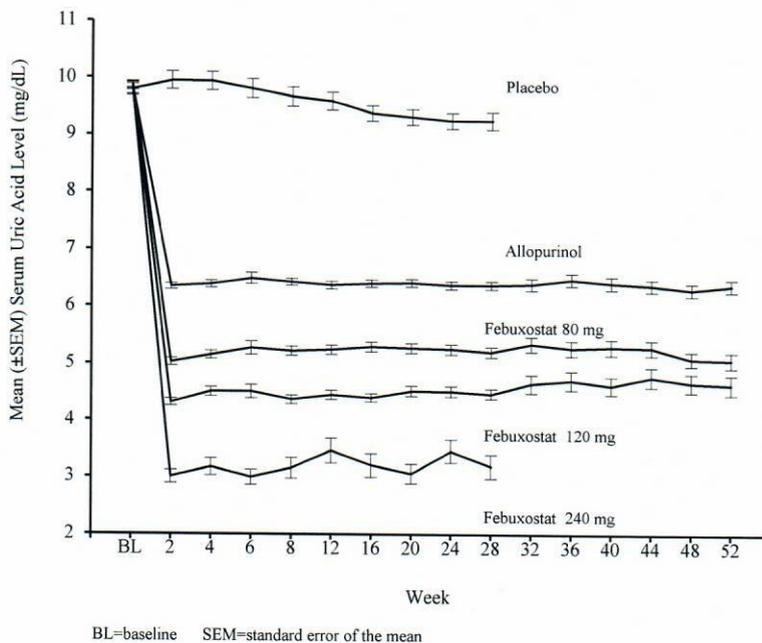
ФАКТ (52 тижні)	53 %* (n = 255)	62 %* (n = 250)	21 % (n = 251)
Об'єднані результати	51 %* (n = 517)	63 %*,# (n = 519)	22 % (n = 519)

¹Результати серед пацієнтів, які отримували 100 мг 1 раз на добу (n = 10: пацієнти з вихідною концентрацією креатиніну в сироватці крові > 1,5 мг/дл і ≤ 2,0 мг/дл) і 300 мг 1 раз на добу (n = 509), були об'єднані для подальшого аналізу.

*p < 0,001 порівняно з алопуринолом, #p < 0,001 порівняно з дозою 80 мг

При застосуванні фебуксостату зменшення концентрації сечової кислоти в сироватці крові було швидким та утримувалось довго. Зменшення концентрації сечової кислоти в сироватці крові < 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) відзначалося вже на другому тижні дослідження і зберігалось надалі протягом лікування. На рисунку 1 показані середні концентрації сечової кислоти в сироватці залежно від часу для кожної терапевтичної групи лікування в обох основних дослідженнях фази 3.

Рисунок 1. Середні концентрації сечової кислоти в сироватці за даними об'єднаних основних досліджень (фаза 3).



Примітка: 509 пацієнтів отримували алопуринол в дозі 300 мг 1 раз на добу; 10 пацієнтів з концентрацією креатиніну в сироватці крові > 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 АРЕХ). Фебуксостат в дозі 240 мг призначали для оцінки безпеки при дозуванні, що вдвічі перевищує рекомендовану найвищу дозу.

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 в дозах 300 мг і 200 мг для пацієнтів з подагрою і гіперурикемією. Всього було рандомізовано 2269 пацієнтів, яким застосовували: 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 середнього ступеня (з кліренсом креатиніну 30-89 мл/хв). Профілактика загострень подагри була обов'язковою протягом 26 тижнів.

Частка пацієнтів з концентрацією сечової кислоти в сироватці крові < 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) на момент фінального обстеження склала 45 % у групі застосування

22

фебуксостату 40 мг, 67 % - у групі фебуксостату 80 мг і 42 % - у групі алопуринолу 300 мг/200 мг відповідно.

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 концентрацією креатиніну в сироватці $> 1,5$ мг/дл і $\leq 2,0$ мг/дл). Таким пацієнтам, рандомізованим в групу алопуринолу, дозу препарату зменшували до 100 мг 1 раз на добу. Первинна кінцева точка ефективності була досягнута в групах фебуксостату у 44 % пацієнтів (80 мг 1 раз на добу), 45 % (120 мг раз на добу) і 60 % (240 мг 1 раз на добу) в порівнянні з 0 % у групах алопуринолу 100 мг 1 раз на добу і плацебо.

При цьому клінічно значущих відмінностей у зниженні концентрації сечової кислоти в сироватці 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 тяжкими порушеннями функції нирок).

Перспективний аналіз результатів дослідження CONFIRMS щодо пацієнтів з подагрою і порушеннями функції нирок показав, що фебуксостат був значно ефективнішим: рівень сечової кислоти в сироватці знижувався $< 6,0$ мг/дл у порівнянні з алопуринолом 300 мг/200 мг у пацієнтів з подагрою і порушеннями функції нирок від легкого до середнього ступеня (65 % випробовуваних).

Первинна кінцева точка в підгрупі пацієнтів з концентрацією сечової кислоти в сироватці крові ≥ 10 мг/дл

Вихідна концентрація сечової кислоти в сироватці ≥ 10 мг/дл відзначалася приблизно у 40 % пацієнтів (комбіновані дослідження APEX і FACT). Серед цих пацієнтів первинна кінцева точка ефективності (концентрація сечової кислоти в сироватці < 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) в порівнянні 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 (концентрація сечової кислоти в сироватці $< 6,0$ мг/дл в останній візит), у групі пацієнтів з вихідною концентрацією сечової кислоти в сироватці крові ≥ 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 загострень подагри

Дослідження APEX. Протягом 8-тижневої профілактичної терапії дані щодо пацієнтів з терапевтичної групи фебуксостату 120 мг (36 %), які потребували терапії нападів подагри, порівнювалися з даними щодо пацієнтів, які застосовували фебуксостат 80 мг (28 %), алопуринол 300 мг (23 %) або плацебо (20 %). Частота нападів була вищою після профілактичної терапії і з часом поступово знижувалася. Від 46 % до 55 % пацієнтів проводилося лікування загострень подагри з 8 тижня і з 28 тижня. Загострення подагри, що виникли протягом останніх 4 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 тижнів профілактичної терапії дані щодо пацієнтів з терапевтичної групи фебуксостату 120 мг (36 %), які потребували лікування загострень подагри, порівнювалися з даними щодо пацієнтів обох терапевтичних груп, де застосовували фебуксостат 80 мг (22 %) або алопуринол 300 мг (21 %). Після 8 тижнів профілактики випадки загострень подагри виникали та поступово зменшувалися з часом (64 % і 70 % пацієнтів, які отримували лікування з приводу загострень подагри з 8–52 тижня). Напади подагри протягом останніх 4 тижнів випробувань (49–52 тижні) спостерігалися у 6–8 % пацієнтів з групи фебуксостату 80 мг, 120 мг і у 11 % пацієнтів з групи алопуринолу 300 мг.

23

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 в порівнянні з групами, в яких середній рівень сечової кислоти становив $\geq 6,0$ мг/дл в останні 32 тижні лікування (з 20–24 тижня по 49–52 тиждень).

Під час дослідження CONFIRMS частка пацієнтів, які потребували лікування загострень 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 проводилося для оцінки безпеки за участю пацієнтів, які пройшли основні дослідження фази 3 (APEx або FACT). Всього в дослідження було включено 1086 пацієнтів: фебуксостат 80 мг 1 раз на добу ($n = 649$), фебуксостат 120 мг 1 раз на добу ($n = 292$) або алопуринол 300 мг/100 мг 1 раз на добу ($n = 145$). Приблизно для 69 % пацієнтів корекція терапії для досягнення остаточного стабільного лікування не була потрібна. Пацієнти, у яких при триразовому послідовному вимірюванні рівні концентрації сечової кислоти в сироватці крові становили $> 6,0$ мг/дл, були виключені з дослідження.

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

За даними трирічного спостереження у менш ніж 4 % пацієнтів, які потребували лікування нападів, відмічене зменшення частоти загострень подагри на 16–24 місяці і 30–36 місяці (тобто більш ніж у 96 % пацієнтів необхідність лікування нападів відсутня). У 46 % і 38 % пацієнтів, які отримували остаточне стабільне лікування фебуксостатом відповідно в дозі 80 мг або 120 мг 1 раз на добу, спостерігалось 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 за участю пацієнтів, які закінчили 4 тижневий прийом фебуксостату з подвійним сліпим дозуванням у випробуванні TMX-00-004. Дослідження включало 116 пацієнтів, які отримували первинне дозування фебуксостату 80 мг 1 раз на добу. У 62 % пацієнтів для підтримки рівня концентрації сечової кислоти в сироватці $< 6,0$ мг/дл корекція дози не була потрібна, а 38 % пацієнтів потребували корекції дози для досягнення остаточної стабільної концентрації.

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

У фазі 3 клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували фебуксостат, спостерігалися незначні зміни печінкових показників (5,0 %). Частота цих 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»).

Довготривалі постстресс-тестування дослідження

Дослідження CARES — це мультицентрове, рандомізоване, подвійно-сліпе дослідження, що стосується порівняння серцево-судинних (СС) наслідків від застосування фебуксостату та алопуринолу у пацієнтів із подагрою та історією тяжких серцево-

судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда (ІМ), госпіталізованих із нестабільною стенокардією, з метою коронарної або церебральної ревазуляризації, інсультом, транзиторною ішемічною атакою, захворюваннями периферичних судин або цукровим діабетом із наявністю мікро- та макросудинних захворювань. З метою досягти рівня sUA менше за 6 мг/дл дозування фебуксостату титрувалося від 40 мг до 80 мг (незалежно від функціонування нирок), а дозування алопуринолу титрувалося з приростом у 100 мг від 300 мг до 600 мг у пацієнтів із нормальним функціонуванням нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня та від 200 мг до 400 мг у пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня.

У дослідженні CARES за первинну кінцеву точку вважався час до появи перших тяжких небажаних серцево-судинних ускладнень (ТНССУ) — комбінація нефатального ІМ, нефатального інсульту, серцево-судинної летальності та нестабільної стенокардії з невідкладною коронарною ревазуляризацією.

Кінцеві точки (первинні та вторинні) аналізувалися, враховуючи вихідне призначене лікування, тобто з залученням усіх пацієнтів, які були розподілені по групах та отримали принаймні одну дозу препарату під час подвійно-сліпого дослідження.

Усього 56,6 % пацієнтів достроково перервали лікування під час випробування та 45 % пацієнтів не виконали всіх обстежень випробування.

Загалом за 6190 пацієнтами спостерігали в середньому 32 місяці, а середня тривалість експозиції препарату складала 728 днів для пацієнтів групи фебуксостату (n = 3098) та 719 днів для пацієнтів групи алопуринолу (n = 3092).

Час досягнення первинної кінцевої точки ТНССУ для терапевтичних груп фебуксостату та алопуринолу був ідентичний (10,8 % проти 10,4 % пацієнтів відповідно; співвідношення ризиків [СР] 1,03; двосторонній повторюваний довірчий інтервал (ДІ) 95 % 0,89-1,21).

За аналізом індивідуальних компонентів ТНССУ показник СС смертей був вищим при застосуванні фебуксостату в порівнянні з алопуринолом (4,3 % проти 3,2 % пацієнтів; СР 1,34; ДІ 95 % 1,03-1,73). Показники інших випадків ТНССУ ідентичні для груп фебуксостату й алопуринолу, а саме: нефатальний ІМ (3,6 % проти 3,8 % пацієнтів; СР 0,93; ДІ 95 % 0,72-1,21), нефатальний інсульт (2,3 % проти 2,3 % пацієнтів; СР 1,01; ДІ 95 % 0,73-1,41) та невідкладна ревазуляризація внаслідок нестабільної стенокардії (1,6 % проти 1,8 % пацієнтів; СР 0,86; ДІ 95 % 0,59-1,26). Показник летальності з будь-якої причини також був вищим при застосуванні фебуксостату в порівнянні з алопуринолом (7,8 % проти 6,4 % пацієнтів; СР 1,22; ДІ 95 % 1,01-1,47), що, можливо, пов'язано з більшим показником СС смертей у даній групі (див. розділ «Особливості застосування»). Показники затвердженної госпіталізації внаслідок серцевої недостатності, госпіталізації з аритміями, що не пов'язані з ішемією, венозною тромбоемболією, та госпіталізації з транзиторною ішемічною атакою були подібними в порівнянні між групами застосування фебуксостату та алопуринолу.

Дослідження FAST було проспективним, рандомізованим, відкритим, сліпим дослідженням з кінцевою точкою, у якому порівнювали профіль безпеки фебуксостату та алопуринолу при серцево-судинних захворюваннях у пацієнтів із хронічною гіперурикемією (в умовах, коли відкладання кристалів уратів уже відбулося) та факторами серцево-судинного ризику (пацієнти 60 років або старше та з принаймні одним фактором серцево-судинного ризику). Пацієнти, які відповідали критеріям, отримували лікування алопуринолом до рандомізації, і за потреби з коригуванням дози відповідно до клінічної оцінки, рекомендацій EULAR та затвердженної дози. Наприкінці початкової фази алопуринолу пацієнти, у яких рівні концентрації сечової кислоти в сироватці крові становили <0,36 ммоль/л (<6 мг/дл) або отримували максимальну переносиму дозу або максимальну дозвану дозу алопуринолу були рандомізовані у співвідношенні 1:1 отримати лікування фебуксостатом або алопуринолом. Первинною кінцевою точкою дослідження FAST був час до першої появи будь-якої події, включеної

в сукупну кінцеву точку Спільних антитромбоцитарних дослідників (АРТС), яка включала: I) госпіталізацію з приводу нефатального ІМ/позитивного біомаркери гострого коронарного синдрому (ГКС); II) нефатальний інсульт; III) смерть внаслідок серцево-судинної події. Первинний аналіз базувався на підході під час лікування (ОТ). Загалом було рандомізовано 6128 пацієнтів, 3063 — на фебуксостаті і 3065 — на алопуринолі.

У первинному аналізі ОТ фебуксостат не поступався алопуринолу за частотою первинної кінцевої точки, яка спостерігалася у 172 пацієнтів (1,72/100 пацієнто-років) на фебуксостаті порівняно з 241 пацієнтом (2,05/100 пацієнто-років) на алопуринолі, з скоригований HR 0,85 (95% ДІ: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. Аналіз ОТ 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 подіями та 83 (11,8%) пацієнтів з подіями в групі алопуринолу; скоригований HR 1,02 (95% ДІ: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

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

Спостерігалася зниження рівня сечової кислоти при лікуванні фебуксостатом 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 кращу і більш швидку дію відносно зниження рівня уратів у порівнянні з алопуринолом. FLORENCE являло собою рандомізоване (1:1), подвійне сліпе, опорне дослідження фази 3, проведене для порівняння дії фебуксостату в дозуванні 120 мг 1 раз на добу і алопуринолу в дозуванні 200–600 мг на добу (середня добова доза алопуринолу [\pm стандартне відхилення]: $349,7 \pm 112,90$ 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 sUA₁₋₈) і зміну рівня креатиніну в сироватці крові (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 sUA₁₋₈ (мг \times ч/дл) було значно нижче при прийомі фебуксостату ($514,0 \pm 225,71$ у порівнянні з $708,0 \pm 234,42$; середнє найменших квадратів для різниці: $-196,794$ [95 % ДР: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). 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 креатиніну в сироватці (%) між фебуксостатом і алопуринолом не було ($-0,83 \pm 26,98$ порівняно з $-4,92 \pm 16,70$ 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 (8,1 % і 9,2 % для фебуксостату і алопуринолу відповідно; відносний ризик: $0,875$ [95 % ДІ: $0,4408$; $1,7369$]; $p = 0,8488$) і клініки СЛП 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 склала 67,6 % порівняно з 64,7 % і 6,4 % порівняно з 6,4 % для фебуксостату і алопуринолу відповідно. У дослідженні FLORENCE фебуксостат продемонстрував кращу і більш швидку дію щодо зниження рівня сечової кислоти в

26

сироватці порівняно з алопуринолом. Дані щодо порівняння фебуксостату і расбурикази на сьогодні відсутні. Ефективність та безпека фебуксостату не були встановлені для пацієнтів з гострим тяжким СЛП, наприклад пацієнти, 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 застосуванні від 120 мг до 300 мг збільшення AUC було більшим, ніж пропорційно дозі. При застосуванні 10–240 мг кожні 24 години накопичення фебуксостату не відмічалось. Передбачуваний середній термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) фебуксостату становив приблизно 5–8 годин. Був проведений популяційний аналіз фармакокінетики/фармакодинаміки за даними, отриманими за участю 211 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 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 P 450 (CYP). Усього описано 4 фармакологічно активних гідроксильних метаболіти фебуксостату; 3 з них були виявлені у плазмі крові людини. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини засвідчили, що ці окиснені метаболіти утворюються переважно під дією CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 та CYP2C9, тоді як фебуксостату глюкуронід утворюється головним чином під дією УДФ-глюкуронілтрансферази 1A1, 1A8 та 1A9.

Виведення

Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ^{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 %). Окрім виведення з сечею, 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 %).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

28

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 коригування дози не потрібне.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

При багаторазовому застосуванні фебуксостату у дозі 80 мг не було відмічено 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. Досліджень із залученням пацієнтів із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) не проводили.

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.

Фебуксостат КРКА призначається для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час або в анамнезі.

Фебуксостат КРКА призначається з метою профілактики та лікування гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які проходять курс хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП).

Фебуксостат КРКА призначається дорослим пацієнтам.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу (див. також розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Меркаптопурин/азатіоприн

Відповідно до механізму дії фебуксостат пригнічує ксантиноксидазу, тому супутнє застосування не рекомендується. Пригнічення ксантиноксидази може призводити до підвищення концентрації обох препаратів у плазмі, що може викликати мієлотоксичність. Необхідність зменшення дозування меркаптопурину/азатіоприну до 20 % або нижче від попередньо призначеного при супутньому застосуванні з фебуксостатом (див. розділ «Особливості застосування»).

Адекватність коригування дози, яка ґрунтувалася на моделюванні та симуляційному аналізі доклінічних даних у щурів, була підтверджена результатами клінічного дослідження взаємодії між лікарськими засобами у здорових добровольців, які отримували азатіоприн у дозі 100 мг окремо та знижену дозу азатіоприн (25 мг) у комбінації з фебуксостатом (40 або 120 мг).

28

Дослідження взаємодії фебуксостату під час цитотоксичної хіміотерапії не проводилися. У ході експериментального дослідження пацієнтам із СЛП, які проходили кілька режимів хіміотерапії, моноклональними антитілами в тому числі, призначали по 120 мг фебуксостату щоденно. Однак під час дослідження взаємодії лікарський засіб – лікарський засіб і лікарський засіб – захворювання не досліджували. Тому не можна виключати можливі взаємодії між цитотоксичними препаратами, що приймаються одночасно.

Розиглітазон/субстрати цитохрому CYP2C8

Фебуксостат є слабким інгібітором CYP2C8 *in vitro*. В ході дослідження 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 застосування фебуксостату і розиглітазону або інших субстратів CYP2C8 не вимагає корекції дози для цих препаратів.

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 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. Дані стосовно застосування фебуксостату в дозуванні 120 мг відсутні.

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 впливати на виведення фебуксостату. У здорових добровольців при одночасному застосуванні 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 ході клінічних досліджень застосування напроксену та інших НПЗЗ/інгібіторів ЦОГ-2 не супроводжувалося клінічно значущим збільшенням побічних реакцій.

Фебуксостат можна одночасно застосовувати з напроксом 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.

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) з варфарином не впливає на фармакокінетику останнього. Одночасне застосування з фебуксостатом також не впливало на показник міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО) та активність фактора VII.

Дезипрамін/субстрати CYP2D6

За даними, отриманими *in vitro*, фебуксостат є слабким інгібітором CYP2D6. У ході

29

досліджень за участю здорових добровольців, які отримували 120 мг фебуксостату 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, відмічається затримка всмоктування фебуксостату (приблизно на 1 годину) та зменшення C_{max} на 32 %, однак AUC фебуксостату суттєво не змінюється, тому фебуксостат можна застосовувати із антацидними засобами.

Особливості застосування.

Серцево-судинні захворювання

Лікування хронічної гіперурикемії

У пацієнтів із серйозними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, інфаркт міокарда, інсульт або нестабільна стенокардія) під час розробки препарату та в одному післяреєстраційному дослідженні (CARES) при застосуванні фебуксостату спостерігалася більша кількість летальних серцево-судинних подій порівняно з алопуринолом.

У пацієнтів із наявними серйозними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ІМ, інсульт або нестабільна стенокардія) під час розробки препарату та в одному післяреєстраційному дослідженні (CARES) при застосуванні фебуксостату спостерігалася більша кількість летальних серцево-судинних подій порівняно з алопуринолом. Однак у наступному післяреєстраційному дослідженні (FAST) фебуксостат не поступався алопуринолу щодо частоти як летальних, так і нефатальних серцево-судинних подій.

Лікування цієї групи пацієнтів слід проводити обережно при регулярному спостереженні.

Для отримання додаткової інформації про серцево-судинну безпеку фебуксостату зверніться до розділів «Фармакодинаміка» та «Побічні реакції».

Профілактика і лікування гіперурикемії у пацієнтів із ризиком розвитку СЛП

Пацієнти, які проходять курс 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 до лікарських засобів

У межах постмаркетингового нагляду рідко повідомлялось про серйозні алергічні реакції/реакції гіперчутливості, у тому числі небезпечні для життя синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострі анафілактичні реакції/шок. У більшості випадків такі реакції спостерігалися протягом першого місяця застосування фебуксостату. У кількох, але не у всіх пацієнтів спостерігалися порушення функції нирок та/або гіперчутливість до алопуринолу в анамнезі. Тяжкі реакції гіперчутливості, у тому числі реакції, що супроводжуються еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), в деяких випадках були пов'язані з лихоманкою, гематологічними порушеннями, порушеннями функцій нирок або печінки.

Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми гіперчутливості/алергії, за пацієнтами також слід спостерігати щодо розвитку таких реакцій (див. розділ «Побічні реакції»). 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, гострі анафілактичні реакції/шок – 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, що призводить до мобілізації уратів із тканинних відкладень (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Побічні реакції»). На початку лікування фебуксостатом рекомендується призначити НПЗЗ або колхіцин принаймні протягом 6 місяців для профілактики нападів подагри (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Якщо загострення подагри виникають під час терапії фебуксостатом, не слід припиняти лікування. Одночасно проводять відповідну індивідуальну терапію загострення подагри. Безперервне лікування фебуксостатом зменшує частоту та інтенсивність загострень подагри.

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. Такі випадки не спостерігалися під час експериментального клінічного дослідження впливу фебуксостату на розвиток синдрому СЛП. Через обмежений досвід застосування фебуксостат не показаний пацієнтам із синдромом Леша – Ніхана.

Меркаптопурин/азатиоприн

Фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам, які одночасно отримують меркаптопурин/азатиоприн, оскільки інгібування фебуксостатом оксидази ксантину може призвести до підвищення концентрацій меркаптопурину/азатиоприну в плазмі крові, що може стати причиною виникнення серйозної токсичності. Рекомендується зменшити дозування меркаптопурину/азатиоприну до 20 % або нижче від попередньо призначеної дози з метою попередити можливі гематологічні наслідки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати та послідовно регулювати дозування меркаптопурину/азатиоприну на основі оцінки терапевтичних реакцій та проявів кінцевих токсичних ефектів.

Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів

Досвіду застосування фебуксостату цій категорії пацієнтів немає, тому застосування препарату не показано (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Теофілін

Одноразове одночасне застосування фебуксостату у дозі 80 мг та теофіліну у дозі 400 мг не показало жодних фармакокінетичних взаємодій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види 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 (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Захворювання щитовидної залози

У 5,5 % пацієнтів, які отримували фебуксостат протягом тривалого часу, спостерігалось підвищення показника ТТГ (> 5,5 мкМО/мл) під час довгострокових відкритих розширених досліджень. Тому слід з обережністю призначати фебуксостат пацієнтам з порушеннями функції щитовидної залози (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Допоміжні речовини

31

Фебуксостат КРКА містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, загальною недостатністю лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією, препарат не показаний. Препарат містить менш ніж 1 ммоль (23 мг) натрію/дозу, тобто практично вільний від натрію.

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 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 виявляє негативний вплив на розвиток новонароджених, яких годують цим молоком. Ризик потрапляння препарату в грудне молоко людини 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. Вплив препарату Фебуксостат КРКА на фертильність людини невідомий.

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

Повідомляли про розвиток сонливості, запаморочення, парестезій та порушення чіткості зору на тлі застосування фебуксостату. Пацієнтам, які застосовують Фебуксостат КРКА, слід бути обережними перед керуванням транспортним засобом, використанням механізмів або участю в небезпечних заходах до того часу, поки вони не будуть впевнені у відсутності вищезазначених побічних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Подагра

Рекомендована доза препарату Фебуксостат КРКА – 80 мг перорально 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Якщо після 2–4 тижнів застосування препарату рівень сечової кислоти в сироватці крові становить > 6 мг/дл (357 мкмоль/л), можна розглянути прийом 120 мг препарату Фебуксостат КРКА 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Синдром лізису пухлини (СЛП)

Рекомендована доза препарату Фебуксостат КРКА – 120 мг перорально 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Починати прийом фебуксостату слід за 2 дні до початку цитотоксичної терапії та продовжувати прийом принаймні протягом 7 днів. Період застосування препарату може бути подовжено до 9 днів згідно з тривалістю хіміотерапії відповідно до клінічних показань.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

У пацієнтів з порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із порушеннями функції нирок від легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки

Досліджень щодо ефективності та безпеки фебуксостату для пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) не проводили. Подагра. При порушенні функції печінки легкого ступеня рекомендована доза становить 80 мг. Досвід застосування фебуксостату при порушенні функції печінки помірного ступеня обмежений.

Синдром лізису пухлин. У ключовому дослідженні фази III (FLORENCE) від участі у випробуванні були виключені лише пацієнти з порушеннями функції печінки 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.

Фебуксостат КРКА застосовувати перорально незалежно від прийому їжі.

Діти

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

Передозування.

Пацієнтам з передозуванням слід проводити симптоматичне та підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг), післяреєстраційних досліджень безпеки (дослідження FAST: 3001 пацієнт, який отримувал 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, висип, свербіж, артралгія, міалгія, біль у кінцівках, набряк і втома. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду рідко повідомляли про випадки серйозних реакцій гіперчутливості, деякі з них супроводжувалися системними реакціями.

Побічні реакції у вигляді таблиці

У нижченаведеній таблиці зазначено побічні реакції, які виникають при застосуванні фебуксостату 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.

Таблиця 1: Побічні реакції за даними комбінованого довготривалого дослідження фази 3, післяреєстраційних досліджень безпеки та постмаркетингового досвіду.

Система органів	Побічні реакції
З боку системи крові та лімфатичної	Рідко Панцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз ¹ , анемія ²

33

системи	
З боку імунної системи	<u>Рідко</u> Анафілактична реакція ¹ , гіперчутливість до препарату ¹
З боку ендокринної системи	<u>Нечасто</u> Підвищення рівня тиреотропіну в крові, гіпотиреоз ²
З боку органів зору	<u>Нечасто</u> Затуманений зір <u>Рідко</u> Оклюзія артерії сітківки ²
Порушення метаболізму та розлади харчування	<u>Часто</u> ³ Загострення подагри <u>Нечасто</u> Цукровий діабет, гіперліпідемія, зниження апетиту, збільшення маси тіла <u>Рідко</u> Зменшення маси тіла, підвищення апетиту, анорексія
З боку психіки	<u>Нечасто</u> Зниження лібідо, безсоння <u>Рідко</u> Нервозність, пригнічений настрій ² , розлад сну ²
З боку нервової системи	<u>Часто</u> Головний біль, запаморочення <u>Нечасто</u> Парестезія, геміпарез, сонливість, летаргія ² , зміни смаку, гіпестезія, гіпосмія <u>Рідко</u> Агевзія ² , відчуття печіння ²
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	<u>Нечасто</u> Шум у вухах <u>Рідко</u> Запаморочення ²
З боку серця	<u>Нечасто</u> Фібриляція передсердь, відчуття серцебиття, відхилення від норми на ЕКГ, блокада лівої ніжки пучка Гіса ³ , синусова тахікардія ⁴ , аритмія <u>Рідко</u> Раптова серцева смерть (РСС) ¹
З боку судин	<u>Нечасто</u> Артеріальна гіпертензія, припливи, припливи з відчуттям жару, кровотечі ⁴ <u>Рідко</u> Циркуляторний колапс ²
З боку дихальної системи	<u>Часто</u> Задишка <u>Нечасто</u> Бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекція нижніх дихальних шляхів ² , кашель, ринорея ² <u>Рідко</u> Пневмонія ²
Шлунково-кишкові розлади	<u>Часто</u> Діарея ⁵ , нудота

34

	<p><u>Нечасто</u> Біль у животі, біль у верхній частині живота², здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, сухість у роті, диспепсія, запор, часті випорожнення, метеоризм, дискомфорт у шлунку або кишечнику, виразки ротової порожнини, набряк губ², панкреатит</p> <p><u>Рідко</u> Перфорація шлунково-кишкового тракту², стоматит²</p>
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	<p><u>Часто</u> Порушення функції печінки⁵</p> <p><u>Нечасто</u> Холелітіаз</p> <p><u>Рідко</u> Гепатит, жовтяниця¹, печінкова недостатність¹, холецистит²</p>
З боку шкіри та підшкірної клітковини	<p><u>Часто</u> Висипання (включаючи різні типи висипань, про які повідомляється рідко, див. нижче), свербіж</p> <p><u>Нечасто</u> Дерматит, кропив'янка, зміна забарвлення шкіри, ураження шкіри, петехії, макульозні, макулопапульозні та папульозні висипання, гіпергідроз, алопеція, екзема², еритема, нічна пітливість², псоріаз², сверблячий висипання²</p> <p><u>Рідко</u> Токсичний епідермальний некроліз¹, синдром Стівенса – Джонсона¹, ангіоневротичний набряк¹, медикаментозні висипання з еозинofilією та системними симптомами¹, генералізовані висипання (серйозні)¹, ексfolіативне висипання, фолікулярне, везикулярне, пустулярне, еритематозне висипання, короподібне висипання</p>
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<p><u>Часто</u> Артралгія, міалгія, біль у кінцівках²</p> <p><u>Нечасто</u> Артрит, м'язово-скелетний біль, слабкість у м'язах, судоми м'язів, напруженість м'язів, бурсит, набряк суглобів², біль у спині², ригідність опорно-рухового апарату², скутість суглобів</p> <p><u>Рідко</u> Рабдоміоліз¹, синдром ротаторної манжети², ревматична поліміалгія²</p>
З боку сечовидільної системи	<p><u>Нечасто</u> Ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, гематурія, полакіурія, протеїнурія, наполегливі позиви до сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів²</p> <p><u>Рідко</u> Тубулоінтерстиціальний нефрит¹</p>
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	<p><u>Нечасто</u> Ерекtilьна дисфункція</p>
Загальні реакції та порушення у місці введення	<p><u>Часто</u> Набряки, втома</p> <p><u>Нечасто</u> Біль у грудях, відчуття дискомфорту у грудях, біль²,</p>

	нездужання ² <u>Рідко</u> Спрага, відчуття жару ²
Лабораторні показники	<u>Нечасто</u> 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 рівня МНВ ² <u>Рідко</u> Підвищення рівня глюкози у крові, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, зниження кількості еритроцитів у крові, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові ¹
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	<u>Нечасто</u> Контузія ²

¹Побічна реакція спостерігалась у пострестраційному періоді.

²Побічні реакції, отримані в результаті післяреєстраційних досліджень безпеки.

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

⁴Див. розділ «Синдром лізису пухлини».

⁵Частота випадків неінфекційної діареї під час лікування та відхилень печінкових проб від норми у комбінованих дослідженнях фази 3, розвивалися частіше у пацієнтів, які отримували супутню терапію колхіцином.

Опис обраних 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 ексfolіативними висипаннями, а також ураженнями шкіри, набряком обличчя, гарячкою, гематологічними порушеннями, такими як тромбоцитопенія та еозинофілія, та ураженнями окремих органів або кількох органів (печінка та нирки, у тому числі тубулоінтерстиціальний нефрит) (див. розділ «Особливості застосування»).

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. (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Синдром лізису пухлини

Резюме профілю безпеки

36

В ході рандомізованого, подвійного сліпого опорного дослідження фази 3 FLORENCE (FLO-01), у якому порівнювали фебуксостат та алопуринол (346 пацієнтів, які піддавались 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. таблицю 2).

З боку серця

Нечасто: блокада лівої ніжки пучка Гіса, синусова тахікардія.

З боку судин

Нечасто: крововиливи.

Звіт про передбачувані побічні реакції

Звіт про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження балансу «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні особливі умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено
04.11.2023