

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

22.07.2019 № 1655
Реєстраційне посвідчення
№ VA/17530/01/01
N VA/17530/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕФСТАТ

Склад:

діюча речовина: febuxostat;

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

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

плівкове покриття: полівініловий спирт (Е 1203), титану діоксид (Е 171), макрогол 3350 (Е 1521), тальк (Е 5536), заліза оксид жовтий (Е 172), вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, довгастої форми, двоопуклі, від блідо-жовтого до жовтого кольору, з гравіюванням «80» або «120» на одному боці та з гладкою поверхнею на іншому боці.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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, його K_i (константа пригнічення) *in vitro* становить менше 1 нМ. Доведено, що фебуксостат значною мірою пригнічує активність як окисненої, так і відновленої форми ксантиноксидази. У терапевтичних концентраціях фебуксостат не впливає на інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів або піримідинів, таких як гуаніндезаміназа, гіпоксантингуанінфосфорибосилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза або пури nukleosидфосфорилаза.

Фармакокінетика.

У здорових добровольців максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та площа під кривою співвідношення концентрації до часу (AUC) збільшувалися пропорційно дозі після одноразового та багаторазового застосування фебуксостату у дозах від 10 до 120 мг. У дозах від 120 до 300 мг збільшення AUC було більшим, ніж пропорційно дозі. Накопичення фебуксостату після застосованих доз 10–240 мг кожні 24 години не виявлене. Передбачуваний середній термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) фебуксостату становив приблизно 5–8 годин.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

ОРИГІНАЛ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Підпис]

Всмоктування. Фебуксостат швидко (t_{\max} (час досягнення максимальної концентрації) – 1,0–1,5 години) і добре (84 %) всмоктується. За одноразового та багаторазового застосування 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. За багаторазового застосування у дозі 80 мг 1 раз на добу або одноразового застосування у дозі 120 мг у поєднанні з жирною їжею C_{\max} зменшувалася на 49 % та 38 %, а AUC – на 18 % та 16 % відповідно. Однак це не супроводжувалося клінічно значущими змінами ступеня зменшення рівня сечової кислоти у плазмі крові (за багаторазового застосування у дозі 80 мг). Отже, лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їди.

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 з білками плазми крові (головним чином з альбуміном) становить 99,2 % і не змінюється після підвищення дози від 80 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 уридинфосфатглюконілтрансферази (УДФ-глюконілтрансферази) та окиснення за участю ферментів системи цитохрому Р 450 (CYP). Усього описано 4 фармакологічно активних гідроксильних метаболіти фебуксостату: 3 з них були виявлені у плазмі крові. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини засвідчили, що ці окиснені метаболіти утворюються переважно під дією CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 та CYP2C9, тоді як фебуксостату глюкуронід утворюється головним чином під дією УДФ-глюконілтрансферази 1A1, 1A8, 1A9.

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

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність.

Під час багаторазового застосування фебуксостату в 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/година/мл у пацієнтів із нормальною функцією нирок, до 13,2 мкг/година/мл у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. C_{\max} та AUC активних метаболітів підвищувалися у 2 і 4 рази відповідно. Проте пацієнтам із нирковою недостатністю легкого, помірного або тяжкого ступеня корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Печінкова недостатність.

При багаторазовому застосуванні фебуксостату в дозі 80 мг не виявлено 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 з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) не проводилися.

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

Стать. Під час багаторазового перорального застосування фебуксостату C_{\max} та AUC фебуксостату у жінок були на 24 % та 12 % відповідно вищими, ніж у чоловіків. Однак C_{\max} та AUC, скориговані за масою тіла, були схожі для обох груп, тому зміна дози фебуксостату залежно від статі не потрібна.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

2

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Меркаптопурин/азатіоприн.

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

Дослідження взаємодії фебуксостату під час цитотоксичної хіміотерапії не проводилися.

У процесі дослідження пацієнтам із синдромом лізису пухлини (СЛП) з декількома режимами хіміотерапії призначали фебуксостат у дозі 120 мг, включаючи моноклональні антитіла. Однак під час цього дослідження взаємодії лікарський засіб-лікарський засіб та лікарський засіб-захворювання не досліджувалися. Тому можливі взаємодії з будь-якими цитотоксичними лікарськими засобами, що сумісно призначаються, виключати не можна.

Розиглітазон/субстрати CYP2C8.

Фебуксостат є слабким інгібітором CYP2C8 *in vitro*. У процесі дослідження у здорових добровольців паралельне застосування 120 мг фебуксостату 1 раз на добу та одноразової дози розиглітазону 4 мг не впливало на фармакокінетику розиглітазону і його метаболіту N-дезметил розиглітазону, що демонструє, що фебуксостат не пригнічує CYP2C8 фермент *in vivo*. Отже, за одночасного застосування фебуксостату та розиглітазону або інших CYP2C8 субстратів корекція дози цих лікарських засобів не потрібна.

Теофілін.

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

Напроксен та інші інгібітори глюкуронізації.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Індуктори глюкуронізації.

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

Колхіцин/індометацин/гідрохлоротіазид/варфарин.

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

Також не потрібно змінювати дозу фебуксостату за одночасного застосування із гідрохлоротіазидом.

Одночасне застосування фебуксостату з варфарином не потребує зміни дози останнього. Застосування 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 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, за одночасного застосування 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 поєднувати із застосуванням антацидних засобів.

Особливості застосування.

Серцево-судинні захворювання.

Лікування хронічної гіперурикемії

Фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю.

У дослідженнях APEX та FACT у загальній групі фебуксостату порівняно з групою алопуринолу повідомляли про збільшення кількості порушень з боку серцево-судинної системи (Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTС)) (визначення кінцевих точок у групі сумісного аналізу антитромбоцитарної терапії АРТС, у т. ч. з летальним наслідком у зв'язку із серцево-судинним захворюванням, інфаркту міокарда без летального наслідку, інсульту без летального наслідку) (1,3 порівняно із 0,3 випадків на 100 пацієнто-років), на відміну від дослідження CONFIRMS. Частота порушень з боку серцево-судинної системи АРТС, про які повідомляли в дослідженнях, у комбінованих дослідженнях фази III (дослідження АРЕХ, FACT та CONFIRMS) становила 0,7 порівняно з 0,6 випадки на 100 пацієнто-років для фебуксостату та алопуринолу відповідно. У рамках довгострокових широкомасштабних досліджень частота зазначених серцево-судинних порушень, становила 1,2 та 0,6 випадків на 100 пацієнто-років для фебуксостату та алопуринолу відповідно. Відмінності не були статистично достовірні, причинно-наслідковий зв'язок між вказаними порушеннями та застосуванням фебуксостату був відсутній. Факторами ідентифікованого ризику у таких пацієнтів були виявлені захворювання, що виникли в результаті атеросклерозу та/або інфаркту міокарда або застійної серцевої недостатності в анамнезі.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

4 Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Handwritten signature

Профілактика і лікування гіперурикемії у пацієнтів із ризиком розвитку (СЛП)

Пацієнти, які піддаються хіміотерапії з боку гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком СЛП та застосовують фебуксостат, за наявності клінічних показань знаходяться під наглядом кардіолога.

Алергія на лікарські засоби/гіперчутливість.

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 пацієнтів спостерігалися порушення ниркової функції та/або гіперчутливість до алопуринолу в анамнезі. Тяжкі реакції гіперчутливості, серед яких реакції, що супроводжуються еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), у деяких випадках були пов'язані з гарячкою, гематологічною, нирковою або печінковою недостатністю.

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

Загострення (напад) подагри.

Лікування фебуксостатом слід розпочинати тільки у період після загострення хвороби. Фебуксостат може спровокувати напад подагри на початку лікування за рахунок зміни рівня сечової кислоти в плазмі крові через вихід уратів із депо. На початку лікування фебуксостатом рекомендується призначити НПЗЗ або колхіцин на термін не менше 6 місяців для профілактики нападів подагри.

У разі розвитку нападу на тлі застосування фебуксостату лікування продовжують. Одночасно проводять відповідну індивідуальну терапію загострення подагри. За тривалого застосування 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 Леш-Ніхана) можливе суттєве збільшення абсолютної концентрації ксантинів у сечі, що супроводжується їх відкладенням у сечовивідних шляхах. Цього не спостерігалось в опорному клінічному дослідженні фебуксостату при СЛП. Через обмеженість досвіду застосування фебуксостату за такого стану лікарський засіб не показаний таким пацієнтам.

Меркаптопурин/азатіоприн.

Фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам, які одночасно отримують меркаптопурин/азатіоприн.

Якщо комбінації не можна уникнути, стан пацієнтів слід ретельно контролювати. Рекомендується зниження дози меркаптопурину або азатіоприну для уникнення можливих гематологічних ефектів.

Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів.

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

Теофілін.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Y. Meef

Захворювання печінки.

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

Захворювання щитовидної залози.

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

Важлива інформація про допоміжні речовини.

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

Лікарський засіб містить натрій тому, пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту слід бути обережними під час його застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Обмежений досвід застосування фебуксостату під час вагітності свідчить про відсутність несприятливого впливу на перебіг вагітності та здоров'я плода/новонародженого. У процесі досліджень на тваринах не було помічено його прямого або непрямого побічного впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода та перебіг пологів. Потенційний ризик для людини невідомий. У зв'язку з вищенаведеним застосування фебуксостату протипоказано під час вагітності.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає фебуксостат у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що фебуксостат проникає у грудне молоко та виявляє негативний вплив на розвиток новонароджених, яких годують груддю. Ризик потрапляння лікарського засобу в грудне молоко не може бути виключений. У зв'язку з вищенаведеним застосування фебуксостату у період годування груддю протипоказано.

Фертильність.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Подагра.

Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їди. 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 та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців.

Синдром лізису пухлини (СЛП).

Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. Застосовують перорально, незалежно від вживання їди. Застосування Ефстату слід розпочинати за два дні до початку цитотоксичної терапії і продовжувати щонайменше 7 діб, однак прийом лікарського засобу можна продовжити до 9 діб відповідно до тривалості хіміотерапії та клінічної оцінки.

Ниркова недостатність.

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

Печінкова недостатність.

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

– *Подагра.* За порушення функції печінки легкого ступеня рекомендована доза становить 80 мг. Досвід застосування лікарського засобу у разі порушення функції печінки помірного ступеня обмежений.

– *Синдром лізису пухлини (СЛП).* Пацієнтам з легким або середнім ступенем печінкової недостатності корекція дози у зв'язку зі станом функції печінки не потрібна.

Пацієнти літнього віку.

Для цієї категорії пацієнтів корекція дози не потрібна.

Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів.

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

Спосіб застосування.

Застосовують перорально незалежно від прийому їди.

Діти.

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

Передозування.

У разі передозування показана симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, які застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції були у більшості випадків, легкого та середнього ступеня тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями.

У нижченаведеній таблиці зазначені побічні реакції, які виникали після застосування фебуксостату пацієнтами та класифіковані таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) та рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Частота розвитку ґрунтується на дослідженнях та постмаркетинговому досвіді щодо пацієнтів із подагрою. У кожній групі за частотою розвитку побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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

Класи систем органів	Побічні реакції за частотою
3 боку крові та лімфатичної системи	Рідко: панцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз*.
3 боку імунної системи	Рідко: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілактичні реакції*.
3 боку ендокринної системи	Нечасто: підвищення рівня тиреостимулюючого гормону крові.
3 боку органів зору	Рідко: затуманений зір.
3 боку обміну речовин, метаболізму	Часто***: загострення (напади) подагри. Нечасто: цукровий діабет, гіперліпідемія, зниження апетиту, збільшення маси тіла. Рідко: зниження маси тіла, підвищення апетиту, анорексія.
3 боку психіки	Нечасто: зниження лібідо, безсоння. Рідко: нервозність.
3 боку нервової системи та органів чуття	Часто: головний біль. Нечасто: запаморочення, парестезія, геміпарез, сонливість, зміна смакового сприйняття, послаблення нюху, гіпестезія.
3 боку органів слуху та вестибулярного апарату	Рідко: шум у вухах.
3 боку серця	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»).
3 боку судин	Нечасто: артеріальна гіпертензія, припливи, припливи з відчуттям жару, кровотечі (див. розділ «Синдром лізису пухлини»).
3 боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто: задишка, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.
3 боку шлунково-кишкового тракту	Часто: діарея**, нудота. Нечасто: біль у животі, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, сухість у роті, диспепсія, запор, часті випорожнення, метеоризм, дискомфорт у шлунку або кишечнику. Рідко: панкреатит, виразки в ділянці рота.
3 боку печінки і жовчовивідних шляхів	Часто: порушення функції печінки**. Нечасто: жовчнокам'яна хвороба. Рідко: гепатит, жовтяниця*, печінкова недостатність*.
3 боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто: висипання (у тому числі висипання з нижчою частотою виникнення). Нечасто: дерматит, кропив'янка, свербіж, зміна забарвлення шкіри, пошкодження шкіри, петехії, п'ятнисті висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання. Рідко: токсичний епідермальний некроліз*, синдром Стівенса-Джонсона*, ангіоневротичний набряк*, реакції на лікарський засіб, що супроводжуються еозинofilією та системними симптомами*, генералізовані висипання (серйозні)*, еритема, ексfolіативні, фолікулярні, везикулярні, пустульозні, сверблячі*, еритематозні, еритематозні.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

8
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Handwritten signature]

- 9 -

	кореподібні висипання, алопеція, підвищена пітливість.
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Нечасто: біль у суглобах, артрит, біль у м'язах, скелетно-м'язовий біль, слабкість у м'язах, судоми м'язів, скутість м'язів, бурсит. Рідко: рабдоміоліз*, скутість суглобів, скелетно-м'язова скутість.
З боку нирок та сечовидільної системи	Нечасто: ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, гематурія, полакіурія, протеїнурія. Рідко: тубулоінтерстиціальний нефрит*, імперативні позиви до сечовипускання.
З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз	Рідко: еректильна дисфункція.
Загальні розлади	Часто: набряки. Нечасто: підвищена втомлюваність, біль у грудях, відчуття дискомфорту у грудях. Рідко: спрага.
Лабораторні показники	Нечасто: підвищення рівня амілази у крові, зменшення кількості тромбоцитів, зменшення кількості лейкоцитів у крові, зменшення кількості лімфоцитів у крові, підвищення рівня креатиніну у крові, зниження рівня гемоглобіну в крові, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня тригліцеридів у крові, підвищення рівня холестерину в крові, зниження гематокриту, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові, підвищення рівня калію у крові. 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*.

* Побічні реакції, що спостерігалися у межах постмаркетингового аналізу.

** Діарея та відхилення результатів функціональних проб печінки від норми, які вимагали терапії, що спостерігалися під час клінічних досліджень, розвивалися частіше у пацієнтів, які отримували супутню терапію колхіцином.

*** Загострення (напади) подагри зазвичай спостерігалися невдовзі після початку лікування та протягом перших місяців лікування. Частота нападів подагри знижувалася з часом.

Опис окремих побічних реакцій.

У межах постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, у тому числі синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та анафілактичні реакції/шок. Синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз характеризуються прогресуючим шкірним висипанням із бульозним ураженням шкіри або слизових оболонок та подразненням слизової оболонки очей. Реакції гіперчутливості на фебуксостат можуть проявлятися такими симптомами: шкірною реакцією у вигляді інфільтрованого макулопапульозного висипання, генералізованого або ексfolіативного висипання, 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. Після застосування фебуксостату рекомендується профілактика гострих нападів подагри.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Підпис]

Синдром лізису пухлин (СЛП)

Резюме профілю безпеки.

У процесі 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 (у 11 (6,4 %) пацієнтів у кожній групі лікування). Більшість побічних реакцій були легкого або помірного ступеня.

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

З боку серцевої системи:

Нечасто: блокада лівої ніжки пучка Гіса, шлуночкова тахікардія.

З боку судинної системи:

Нечасто: кровотечі.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

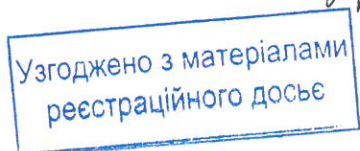
Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Виробник. Дженефарм СА

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
18 км Мезезонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Прекет

узгоджений 03.06.2019р