

## **Склад**

*діюча речовина:* febuxostat;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 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 (E 1203), титану діоксид (E 171), макрогол 3350 (E 1521), тальк (E 553b), заліза оксид жовтий (E 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» з одного 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 M04A A03.

## **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 пуриннуклеозидфосфорилаза.

## **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.

*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 P 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 14С-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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> та AUC фебуксостату у жінок були на 24 % та 12 % відповідно вищими, ніж у чоловіків. Однак C<sub>max</sub> та AUC, скориговані за масою тіла, були схожі для обох груп, тому зміна дози фебуксостату залежно від статі не потрібна.

### **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/азатиоприн*

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

Дослідження взаємодії фебуксостату під час цитотоксичної хіміотерапії не проводилися.

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-глюкуронілтрансфери. 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<sub>max</sub> становить 28 %, AUC - 41 %, t<sub>1/2</sub> - 26 %). У процесі клінічних досліджень застосування напроксену та інших НПЗЗ/інгібіторів ЦОГ-2 не супроводжувалось клінічно значущим збільшенням побічних реакцій.

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

### *Індуктори глюкуронізації*

Потужні індуктори УДФ-глюкуронілтрансфери 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<sub>max</sub> 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, FАСТ 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.

### *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 меркаптопурина або азатіоприну для уникнення можливих гематологічних ефектів.

#### *Пацієнти, які перенесли трансплантацію органів*

Досвіду застосування фебуксостату цій 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.

#### *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, спостерігалось 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.

#### **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.

#### **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.

## **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).

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 їжі.

### **Діти**

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

### **Передозування**

У разі передозування показана симптоматична та підтримуюча терапія.

### **Побічні реакції**

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.

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
З боку крові та лімфатичної системи	Рідко: панцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз*.
З боку імунної системи	Рідко: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілактичні реакції*.
З боку ендокринної системи	Нечасто: підвищення рівня тиреостимулюючого гормону крові.
З боку органів зору	Рідко: затуманений зір.
З боку обміну речовин, метаболізму	Часто***: загострення (напади) подагри.  Нечасто: цукровий діабет, гіперліпідемія, зниження апетиту, збільшення маси тіла.  Рідко: зниження маси тіла, підвищення апетиту, анорексія.

З боку психіки	<p>Нечасто: зниження лібідо, безсоння.</p> <p>Рідко: нервозність.</p>
З боку нервової системи та органів чуття	<p>Часто: головний біль.</p> <p>Нечасто: запаморочення, парестезія, геміпарез, сонливість, зміна смакового сприйняття, послаблення нюху, гіпестезія.</p>
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	<p>Рідко: шум у вухах.</p>
З боку серця	<p>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»).</p>
З боку судин	<p>Нечасто: артеріальна гіпертензія, припливи, припливи з відчуттям жару, кровотечі (див. розділ «Синдром лізису пухлини»).</p>
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	<p>Нечасто: задишка, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.</p>

<p>З боку шлунково-кишкового тракту</p>	<p>Часто: діарея**, нудота.</p> <p>Нечасто: біль у животі, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, сухість у роті, диспепсія, запор, часті випорожнення, метеоризм, дискомфорт у шлунку або кишечнику.</p> <p>Рідко: панкреатит, виразки в ділянці рота.</p>
<p>З боку печінки і жовчовивідних шляхів</p>	<p>Часто: порушення функції печінки**.</p> <p>Нечасто: жовчнокам'яна хвороба.</p> <p>Рідко: гепатит, жовтяниця*, печінкова недостатність*.</p>

<p>З боку шкіри та підшкірної клітковини</p>	<p>Часто: висипання (у тому числі висипання з нижчою частотою виникнення).</p> <p>Нечасто: дерматит, кропив'янка, свербіж, зміна забарвлення шкіри, пошкодження шкіри, петехії, п'ятнисті висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання.</p> <p>Рідко: токсичний епідермальний некроліз*, синдром Стівенса-Джонсона*, ангіоневротичний набряк*, реакції на лікарський засіб, що супроводжуються еозинофілією та системними симптомами*, генералізовані висипання (серйозні)*, еритема, ексфоліативні, фолікулярні, везикульозні, пустульозні, сверблячі*, еритематозні, кореподібні висипання, алопеція, підвищена пітливість.</p>
--	--

<p>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</p>	<p>Нечасто: біль у суглобах, артрит, біль у м'язах, скелетно-м'язовий біль, слабкість у м'язах, судоми м'язів, скутість м'язів, бурсит.</p> <p>Рідко: рабдоміоліз*, скутість суглобів, скелетно-м'язова скутість.</p>
<p>З боку нирок та сечовидільної системи</p>	<p>Нечасто: ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, гематурія, полакіурія, протеїнурія.</p> <p>Рідко: тубулоінтерстиціальний нефрит*, імперативні позиви до сечовипускання.</p>
<p>З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз</p>	<p>Рідко: еректильна дисфункція.</p>
<p>Загальні розлади</p>	<p>Часто: набряки.</p> <p>Нечасто: підвищена втомлюваність, біль у грудях, відчуття дискомфорту у грудях.</p> <p>Рідко: спрага.</p>



Лабораторні показники	<p>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.</p> <p>Рідко: 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*.</p>
-----------------------	---

\* 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 ексфоліативного 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.

### 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 подагрюю 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.

#### **Виробник**

Дженефарм СА.

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

18 км Мезезонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

#### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).