

Состав

действующее вещество: febuxostat;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит фебуксостату 80 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, гидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, кремния диоксид водный, поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: капсулоподобные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до желтого цвета, с тиснением «80» с одной стороны и риской для деления с другой стороны.

Риска для деления предназначена только для разламывания с целью облегчения глотания таблетки, она не предназначена для деления таблетки на равные части.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения подагры. Лекарственные средства, подавляющие образование мочевой кислоты. Код АТХ М04А А03.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у человека и образуется при такой реакции: гипоксантин → ксантин → мочевая кислота. Ксантиноксидаза является катализатором обоих этапов этой реакции. Фебуксостат является производным 2-арилтиазолу, терапевтическое действие которого связано с уменьшением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови путем селективного угнетения ксантиноксидазы. Фебуксостат - это мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (NP-SIXO), его K_i (константа угнетения) *in vitro* составляет менее 1 наномолях. Было показано, что фебуксостат значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. В терапевтических концентрациях фебуксостат не угнетает другие ферменты, участвующие в

метаболизме пуринов или пиримидинов как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза, или пуриннуклеозидфосфорилаза.

Клиническая эффективность и безопасность.

Подагра

Эффективность препарата АДЕНУРИК® была подтверждена в фазе 3 трех основных исследований (два основных исследования APEx и FAST и дополнительное исследование CONFIRMS, описаны ниже), которые включали 4101 пациента с гиперурикемией и подагрой. В каждом из этих основных исследований фазы 3 АДЕНУРИК® более эффективно снижал сывороточную концентрацию мочевой кислоты и поддерживал ее на должном уровне по сравнению с аллопуринолом. Первичной конечной точкой эффективности в исследованиях APEx и FAST была доля пациентов, у которых в течение последних трех месяцев концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л). В дополнительном исследовании CONFIRMS фазы 3, результаты которого стали доступны после первой регистрации препарата АДЕНУРИК®, первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл на момент последнего визита. В эти исследования не включали пациентов, перенесших трансплантацию органов (см. Раздел «Особенности применения»).

Исследование APEx: Исследование эффективности фебуксостату с контролем плацебо и аллопуринола фазы 3 (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEx) было рандомизированное, двойным слепым, многоцентровым продолжительностью 28 недель. Всего были рандомизированы 1072 пациентов: плацебо (n = 134), АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки (n = 267), АДЕНУРИК® 120 мг 1 раз в сутки (n = 269), АДЕНУРИК® 240 мг 1 раз в сутки (n = 134) или аллопуринол (300 мг 1 раз в сутки (n = 258) пациентов с исходной сывороточной концентрацией креатинина $\leq 1,5$ мг/дл или 100 мг 1 раз в сутки (n = 10) пациентов с исходной сывороточной концентрацией креатинина $> 1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ мг/дл). Для оценки безопасности фебуксостат назначали в дозе 240 мг (в 2 раза выше максимальной рекомендованной дозы).

Исследование APEx показало статистически достоверное преимущество обоих режимов лечения АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки и АДЕНУРИК® 120 мг 1 раз в сутки по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг (n = 258)/100 мг (n = 10) в уменьшении сывороточной концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л) (см. табл. 1 и рис. 1).

Исследование FACT: Исследование эффективности фебуксостату с аллопуринолом (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фазы 3 было рандомизированное, двойным слепым, многоцентровым продолжительностью 52 недели. Всего были рандомизированы 760 пациентов: АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки (n = 256), АДЕНУРИК® 120 мг 1 раз в сутки (n = 251) и аллопуринол 300 мг 1 раз в сутки (n = 253).

Исследование FACT показало статистически достоверное преимущество обоих режимов - АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки и АДЕНУРИК® 120 мг 1 раз в сутки - по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг в уменьшении и поддержке сывороточной концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

В табл. 1 представлены результаты оценки первичной конечной точки эффективности:

Таблица 1. Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке <6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) при трех последних ежемесячных визитах

Исследование	АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки	АДЕНУРИК® 120 мг 1 раз в сутки	Алопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки 1
АРЕХ (28 недель)	48 % * (n=262)	65 % *, # (n=269)	22 % (n=268)
ФАСТ (52 недели)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Объединенные результаты	51 %* (n=517)	63 %*, # (n=519)	22 % (n=519)

1 Результаты у пациентов, получавших 100 мг 1 раз в сутки (n = 10: пациенты с исходной сывороточной концентрацией креатинина > 1,5 мг/дл и ≤ 2,0 мг/дл) или 300 мг 1 раз в сутки (n = 509), в ходе анализа были объединены.

* P < 0,001 по сравнению с аллопуринолом, # p < 0,001 по сравнению с дозой 80 мг.

При применении АДЕНУРИК® уменьшение сывороточной концентрации мочевой кислоты было быстрым и содержалось долго. Уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке до <6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) отмечалось уже на второй неделе исследования и сохранялось в дальнейшем в течение лечения.

Исследование CONFIRMS: Исследование CONFIRMS было рандомизированное контролируемое исследование фазы 3 продолжительностью 26 недель, которое проводилось для оценки безопасности и эффективности фебуксостату в дозах 40 мг и 80 мг по сравнению с аллопуринолом в дозах 300 мг и 200 мг для пациентов с подагрой и гиперурикемией. Всего были рандомизированы 2269 пациентов: АДЕНУРИК® 40 мг 1 раз в сутки (n = 757), АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки (n = 756) и аллопуринол 300/200 мг 1 раз в сутки (n = 756). Не менее 65% пациентов имели нарушения функции почек легкой и средней степени (с клиренсом креатинина 30-89 мл/мин). Профилактика приступов подагры была обязательной в течение 26 недель.

Доля пациентов с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке <6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) в последний визит составляла 45% для фебуксостату 40 мг, 67% для фебуксостату 80 мг и 42% для аллопуринола 300/200 мг соответственно.

Первичная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушением функции почек

В исследовании APEx оценивали эффективность препарата с участием 40 пациентов с нарушением функции почек (то есть с исходной сывороточной концентрацией креатинина > 1,5 мг/дл и ≤ 2,0 мг/дл). Таким пациентам, рандомизированное в группу аллопуринола дозу препарата уменьшали до 100 мг 1 раз в сутки. Первичная конечная точка эффективности была достигнута в группах АДЕНУРИК® в 44% пациентов (80 мг 1 раз в сутки), 45% (120 мг один раз в сутки) и 60% (240 мг 1 раз в сутки) по сравнению с 0% в группах аллопуринола 100 мг 1 раз в сутки и плацебо.

При этом клинически значимых различий в снижении концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты в процентах у здоровых добровольцев отмечено не было

независимо от функционального состояния почек (58% в группе с нормальной функцией почек и 55% в группе с тяжелым нарушением функции почек).

Перспективный анализ, проведенный с участием пациентов с подагрой и нарушением функции почек с помощью исследования CONFIRMS, показал, что фебуксостат был значительно эффективнее: уровень мочевой кислоты в сыворотке снижался до уровня $<6,0$ мг/дл по сравнению с таковым при применении аллопуринола 300 мг/200 мг у пациентов с подагрой и нарушением функции почек легкой и средней степени (65% испытуемых).

Первичная конечная точка в подгруппе пациентов с сывороточной концентрацией мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл

Выходная концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл отмечалась примерно у 40% пациентов (комбинированные исследования APEx и FAST). Среди этих пациентов первичная конечная точка эффективности (концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты $<6,0$ мг/дл в последние 3 визиты) была достигнута в подгруппах АДЕНУРИК® в 41% пациентов (80 мг 1 раз в сутки), у 48% пациентов (120 мг 1 раз в сутки) и у 66% пациентов (240 мг 1 раз в сутки) по сравнению с 9% в группе аллопуринола 300 мг/100 мг 1 раз в сутки и 0% в группе плацебо.

По данным исследования CONFIRMS, доля пациентов, достигших первичной конечной точки эффективности (концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты $<6,0$ мг/дл в последний визит), в группе пациентов с исходной сывороточной концентрацией мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл, которые получали фебуксостат 40 мг 1 раз в сутки, составляла соответственно 27% (66/249), фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки 49% (125/254) и аллопуринол 300 мг/200 мг 1 раз в сутки 31% (72/230).

Клинические результаты: процент пациентов, нуждающихся в терапии приступов подагры

Исследование APEx: В течение 8-недельного профилактического периода пациенты с терапевтической группы фебуксостату 120 мг (36%), которые нуждались в терапии приступов подагры, сравнивались с пациентами, которые применяли фебуксостат 80 мг (28%), аллопуринол 300 мг (23%) и плацебо (20%). Частота приступов была выше после профилактического периода и со временем постепенно снижалась. От 46% до 55% пациентов проводилось лечение приступов подагры с 8 недели и с 28 недели. Приступы подагры, возникшие в течение последних 4-х недель испытаний (24-28 недели), наблюдались у 15% пациентов (фебуксостат 80, 120 мг), 14% пациентов (аллопуринол 300 мг) и 20% пациентов (плацебо).

Исследование FАСТ: В течение 8-недельного профилактического периода пациенты с терапевтической группы фебуксостату 120 мг (36%), которые нуждались в терапии приступов подагры, сравнивались с пациентами обеих терапевтических групп, где применяли фебуксостат 80 мг (22%) и аллопуринол 300 мг (21%). После 8-недельного профилактического периода частота приступов увеличилась и со временем постепенно снизилась (64% и 70% пациентов, получавших лечение по поводу приступов подагры с 8-52 недели). Приступы подагры в течение последних 4-х недель испытаний (49-52 недели) наблюдались у 6-8% пациентов (фебуксостат 80 мг, 120 мг), и у 11% пациентов (аллопуринол 300 мг).

Доля пациентов, нуждающихся в лечении обострений подагры (исследование APЕХ и FАСТ), была ниже в группах, где средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке после лечения уменьшалась до <6,0 мг/дл, <5,0 мг/дл или <4, 0 мг/дл, по сравнению с группами, в которых средний уровень мочевой кислоты составлял $\geq 6,0$ мг/дл в последние 32 недели лечения (с 20-24 недели по 49-52 неделю).

Во время исследования CONFIRMS доля пациентов, нуждающихся лечения приступов подагры (1 день каждые 6 месяцев), составила 31% и 25% в группах, получавших соответственно фебуксостат 80 мг и аллопуринол. Различий в соотношении пациентов, нуждающихся в лечении приступов подагры, между группами, применяли фебуксостат 80 мг и 40 мг, не отмечалось.

Долгосрочные расширенные открытые исследования

Исследование EXCEL (C02-021): исследования EXCEL было трехлетним, открытым, Мультицентровое, рандомизированное, расширенным, аллопуринол-контролируемым исследованием безопасности фазы 3, которое проводилось для оценки безопасности с участием пациентов, которые прошли основные исследования фазы 3 (APЕХ или FАСТ). Всего в исследование было включено 1086 пациентов: АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки (n = 649), АДЕНУРИК® 120 мг 1 раз в сутки (n = 292) и аллопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки (n = 145). Примерно для 69% пациентов коррекция терапии для достижения окончательного стабильного лечения не требовалось. Пациенты, уровне сывороточной концентрации мочевой кислоты в которых при трехкратном последовательном измерении составляли > 6,0 мг/дл, были исключены из исследования.

Уровни концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты с течением времени не изменились (например, в 91% и 93% пациентов, сначала применяли фебуксостат в дозах соответственно 80 мг и 120 мг, уровне сывороточной концентрации мочевой кислоты составляли <6,0 мг/дл 36-м месяце).

По данным трехлетнего наблюдения в менее чем 4% пациентов, нуждающихся в лечении приступов, отмечено уменьшение частоты приступов подагры на 16-24 месяца и 30-36 месяца (то есть более чем в 96% пациентов необходимость в лечении приступов отсутствует).

В 46% и 38% пациентов, получавших окончательное стабильное лечения фебуксостатом соответственно в дозе 80 или 120 мг 1 раз в сутки, наблюдалось полное исчезновение первичного пальпируемого тофуса от начала до последнего визита.

Исследование FOCUS (TMX-01-005) было пятилетним, открытым, Мультицентровое, расширенным исследованием безопасности фазы 2, проводившегося с участием пациентов, закончивших 4-недельный прием фебуксостату с двойным слепым дозировкой в испытании TMX-00-004. Исследование включало 116 пациентов, получавших сначала фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки. Для 62% пациентов для поддержания уровня сывороточной концентрации мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл коррекция дозы не требовалась, а 38% пациентов нуждались в коррекции дозы для достижения окончательной стабильной концентрации.

Доля пациентов с уровнем сывороточной концентрации мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) во время последнего визита составляла более 80% (81-100%) для каждой из групп по дозе фебуксостату.

В фазе 3 клинических исследований у пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались незначительные изменения печеночных показателей (5,0%). Частота данных изменений была сходна с таковой при применении аллопуринола (4,2%) (см. Раздел «Особенности применения»). В долгосрочных открытых расширенных исследованиях у пациентов, получавших фебуксостат (5,5%) или аллопуринол (5,8%) в течение длительного времени, отмечалось повышение уровня ТТГ (> 5,5 мкМО/мл) (см. Раздел «Особенности применения»).

Послерегистрационные долгосрочные исследования

Исследование CARES представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование отсутствия меньшей эффективности, во время которого сравнивали результаты сердечно-сосудистых заболеваний при применении фебуксостату и аллопуринола у пациентов с подагрой и основными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, процедуру коронарной или церебральной реваскуляризации, инсульт, госпитализацию по поводу транзиторной ишемической атаки, заболевания периферических сосудов или

сахарный диабет с признаками микроангиопатии или макроангиопатий. Для достижения уровня sUA менее 6 мг/дл дозу фебуксостату титровали 40 мг до 80 мг (независимо от функции почек), а дозу аллопуринола титровали с шагом 100 мг с 300 до 600 мг для пациентов с нормальной функцией почек и почечной недостаточностью легкой степени и с 200 до 400 мг для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести.

Первичной конечной точкой в исследовании CARES было время первого появления MACE (важные побочные сердечно-сосудистые явления), составляющей нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых патологий и нестабильной стенокардии с неотложной коронарной реваскуляризацией.

Конечные показатели (первичные и вторичные) анализировали согласно анализу таргетинга на лечение (ИВС), включая всех субъектов, которые были рандомизированы и получили хотя бы одну дозу препарата в ходе двойного слепого исследования.

В общем 56,6% пациентов прекратили пробное лечение преждевременно, а 45% пациентов завершили не все визиты исследования.

В общем, 6190 пациентов находились под наблюдением в течение 32 месяцев, средняя длительность воздействия составляла 728 дней для пациентов группы фебуксостату ($n = 3098$) и 719 дней для пациентов группы аллопуринола ($n = 3092$).

Первичная конечная точка MACE наблюдалась с аналогичными показателями в группах лечения фебуксостатом и аллопуринолом (10,8% против 10,4% пациентов соответственно, соотношение риска [HR] 1,03; двусторонний повторный 95% доверительный интервал [CI] 0,89-1,21).

При анализе отдельных компонентов MACE частота смертности от сердечно-сосудистых патологий была выше в группе фебуксостату, чем аллопуринола (4,3% против 3,2% пациентов; ЧСС 1,34; 95% ДИ 1,03-1,73). Частота других событий MACE была похожа в группах фебуксостату и аллопуринола, то есть нелетального инфаркта миокарда (3,6% против 3,8% пациентов; ЧСС 0,93; 95% ДИ 0,72-1,21) нелетального инсульта (2,3% против 2,3% пациентов; ЧСС 1,01; 95% ДИ 0,73-1,41) и срочной реваскуляризации за нестабильной стенокардией (1,6% против 1,8% пациентов; ЧСС 0,86; 95% ДИ 0,59-1,26).

Частота смертности по всем причинам также была выше в группе фебуксостату, чем аллопуринола (7,8% против 6,4% пациентов; ЧСС 1,22; 95% ДИ 1,01-1,47), что в основном было обусловлено более высоким уровнем смертности от

сердечно-сосудистых патологий в этой группе (см. раздел «Особенности применения»).

Темпы принятой госпитализации по поводу сердечной недостаточности, госпитализации по поводу аритмии, которая не связана с ишемией, венозными тромбоэмболическими событиями, и госпитализации по поводу переходных ишемических приступов были сопоставимыми для фебуксостату и аллопуринола.

Синдром лизиса опухоли (СЛП)

Эффективность и безопасность применения АДЕНУРИК® для профилактики и лечения при СЛП оценивали в исследовании FLORENCE (FLO-01). АДЕНУРИК® продемонстрировал лучшую и более быстрое действие в отношении снижения уровня уратов по сравнению с аллопуринолом.

FLORENCE представляло собой рандомизированное (1: 1), двойное слепое, опорное исследования фазы III, проведенное для сравнения АДЕНУРИК® в дозировке 120 мг один раз в сутки и аллопуринола в дозировке 200-600 мг в сутки (средняя суточная доза аллопуринола [$\pm$ стандартное отклонение]: $349,7 \pm 112,90$ мг) в условиях контроля концентрации мочевой кислоты в сыворотке. Избранные пациенты должны были быть кандидатами для лечения аллопуринолом или не иметь доступа к расбуриказы. Первичные конечные точки представляли собой площадь под кривой концентрации мочевой кислоты в сыворотке (AUC sUA1-8) и изменение уровня креатинина в сыворотке (sC), с первого по восьмой день каждая.

К исследованию было включено 346 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию и имели средний/высокий степень риска развития СЛП. Среднее значение AUC sUA1-8 (мг $\times$ ч/дл) было значительно ниже при приеме АДЕНУРИК® ($514,0 \pm 225,71$ по сравнению с $708,0 \pm 234,42$; среднее наименьших квадратов для разницы: $-196,794$ [95% доверительного интервала: $-238,600$; $-154,988$]; $p < .0001$). Кроме того, средний сывороточный уровень мочевой кислоты был значительно ниже при применении АДЕНУРИК®, начиная с первых 24 часов лечения и в любой последующий момент времени. Статистически значимых различий по средним содержанием сывороточного креатинина (%) между АДЕНУРИКОМ® и аллопуринолом не было ($-0,83 \pm 26,98$ по сравнению с $-4,92 \pm 16,70$ соответственно; среднее наименьших квадратов для разницы: $4,0970$ [95 % доверительного интервала: $-0,6467$; $8,8406$]; $p = 0,0903$). С учетом вторичных конечных точек, статистически значимых различий по частоте развития лабораторно подтвержденного СЛП не было (8,1% и 9,2% для АДЕНУРИК® и аллопуринола соответственно; относительный риск: $0,875$ [95% доверительного

интервала: 0,4408, 1, 7369]; $p = 0,8488$) и клиники синдрома распада опухоли не было (1,7% и 1,2% для АДЕНУРИК® и аллопуринола соответственно; относительный риск: 0,994 [95% доверительного интервала: 0,9691; 1,0199]; $p = 1,0000$). Частота всех признаков и симптомов, возникших во время лечения, а также побочных реакций, составляла 67,6% по сравнению с 64,7% и 6,4% по сравнению с 6,4% для АДЕНУРИК® и аллопуринола соответственно. В исследовании FLORENCE АДЕНУРИК® продемонстрировал лучшую и более быстрое действие по снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке по сравнению с аллопуринолом. Данные для сравнения АДЕНУРИК® и расбуриказы в настоящее время отсутствуют. Эффективность и безопасность фебуксостату не установлены для пациентов с острым тяжелым СЛП, например пациентов, у которых другие виды терапии для снижения уратов не действуют.

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме (t_{max}) и площадь под кривой (AUC) увеличивались пропорционально дозе после однократного и многократного применения фебуксостату в дозах от 10 мг до 120 мг. При дозах от 120 мг до 300 мг увеличение AUC было больше, чем пропорционально дозе. При применении доз 10-240 мг каждые 24 часа накопления фебуксостату не отмечалось. Предполагаемый средний терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) фебуксостату составлял примерно 5-8 часов. Был проведен популяционный анализ фармакокинетики/фармакодинамики по данным, полученным с участием 211 пациентов с гиперурикемией и подагрой, которые применяли АДЕНУРИК® в дозах 40-240 мг 1 раз в сутки. В целом полученные значения фармакокинетических параметров соответствуют таковым у здоровых добровольцев, которые, следовательно, является хорошей моделью для оценки фармакокинетики/фармакодинамики препарата у пациентов с подагрой.

Всасывания. Фебуксостат быстро (t_{max} (время достижения максимальной концентрации) 1,0-1,5 часа) и хорошо (по крайней мере 84%) всасывается. При однократном и многократном применении фебуксостату перорально в дозах 80 мг или 120 мг 1 раз в сутки максимальная концентрация соответственно составляет 2,8-3,2 мкг/мл и 5,0-5,3 мкг/мл. Абсолютное биодоступность таблеток фебуксостату не анализировали. При многократном применении в дозе 80 мг 1 раз в сутки или при однократном применении в дозе 120 мг в сочетании с жирной пищей максимальная концентрация уменьшалась на 49% и 38%, а AUC - на 18% и 16% соответственно. Однако это не сопровождалось клинически значимыми изменениями степени уменьшения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (при многократном применении в дозе 80 мг). Таким образом АДЕНУРИК® можно применять независимо от приема пищи.

Распределение. Предполагаемый объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) для фебуксостату меняется от 29 до 75 л после перорального применения в дозе 10-300 мг. Степень связывания фебуксостату с белками плазмы крови (главным образом с альбумином) составляет 99,2% и не изменяется при повышении дозы с 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов фебуксостату степень связывания с белками плазмы крови колеблется от 82 до 91%.

Метаболизм. Фебуксостат активно метаболизируется путем конъюгации с участием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансферазы) и окисления при участии ферментов системы цитохрома P450 (CYP). Всего идентифицировано 4 фармакологически активных гидроксильных метаболитов фебуксостату; 3 из них были обнаружены в плазме человека. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что эти окисленные метаболиты образуются преимущественно под действием CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, тогда как фебуксостату глюкуронид образуется главным образом под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1, 1A8 и 1A9.

Вывод. Фебуксостат выводится из организма через печень и почки. После перорального применения 14C-фебуксостату в дозе 80 мг примерно 49% выводилось с мочой в неизмененном виде фебуксостату (3%), ацилглюкуронида действующего вещества (30%), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (13%) и других неизвестных метаболитов (3%). Кроме почечной экскреции, примерно 45% дозы выводилось с калом в неизмененном виде фебуксостату (12%), ацилглюкуронида действующего вещества (1%), известных окисленных метаболитов и их конъюгатов (25%) и других неизвестных метаболитов (7%).

Почечная недостаточность.

При многократном применении АДЕНУРИК® в дозе 80 мг не было отмечено изменений C_{max} фебуксостату у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Средняя общая AUC фебуксостату увеличивалась примерно в 1,8 раза: от 7,5 мкг × час/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 13,2 мкг × час/мл у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. C_{max} и AUC активных метаболитов повышались в 2 и 4 раза соответственно. Однако пациентам с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени коррекция дозы лекарственного средства не нужна.

Печеночная недостаточность.

При многократном применении АДЕНУРИК® в дозе 80 мг не было отмечено существенных изменений C_{max} и AUC фебуксостату и его метаболитов у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Исследование лекарственного средства у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводилось.

Возраст.

При многократном пероральном применении АДЕНУРИК® не было отмечено существенных изменений AUC фебуксостату и его метаболитов у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

Пол.

При многократном пероральном применении АДЕНУРИК® C_{max} и AUC фебуксостату у женщин были на 24% и 12% выше соответственно, чем у мужчин. Однако максимальная концентрация и AUC, скорректированные по массе тела, были похожи для обеих групп, поэтому изменение дозы фебуксостату в зависимости от пола не нужна.

Показания

Лечение хронической гиперурикемии при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому другому вспомогательному веществу препарата, которое указано в разделе «Состав».

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Меркаптопурин/азатиоприн.

В соответствии с механизмом своего действия фебуксостат подавляет ксантиноксидазы, поэтому одновременное применение не рекомендуется. Угнетение ксантиноксидазы может приводить к повышению концентрации обоих препаратов в плазме, что может вызвать токсическую реакцию. Исследование взаимодействия фебуксостату с препаратами (кроме теофиллина), которые

метаболизируются ксантиноксидазы, не проводились с участием людей.

Моделирующий и имитационный анализ данных доклинического исследования на крысах указывает на то, что в случае одновременного введения фебуксостату дозы меркаптопурина/азатиоприна следует уменьшить до 20% или меньше ранее назначенной дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

Исследование взаимодействия фебуксостату во время другой цитотоксической химиотерапии не проводились. В ходе опорного исследования пациентам с СЛП с несколькими режимами химиотерапии предназначался фебуксостат в дозе 120 мг, включая моноклональные антитела. Однако во время этого исследования взаимодействия лекарственный препарат-лекарственный препарат и лекарственный препарат-заболевание не исследовались. Поэтому возможность взаимодействия с любыми цитотоксическими препаратами, совместно назначаются исключать нельзя.

Розиглитазон/субстраты CYP2C8

Фебуксостат является слабым ингибитором CYP2C8 *in vitro*. В ходе исследования у здоровых добровольцев сочетанное применение 120 мг фебуксостату 1 раз в сутки и одноразовой пероральной принятой дозы росиглитазона 4 мг не влияло на фармакокинетику росиглитазона и его метаболита N-дезметилросиглитазону, демонстрирующий, что фебуксостат не угнетает фермент CYP2C8 *in vivo*. Таким образом, одновременное введение фебуксостату и росиглитазона или других субстратов CYP2C8 не требует коррекции дозы этих препаратов.

Теofilлин.

Проведено исследование взаимодействия фебуксостату с участием здоровых добровольцев для оценки влияния угнетение ксантиноксидазы на увеличение уровня теофиллина в циркулирующей крови, наблюдавшееся с другими ингибиторами ксантиноксидазы. Результаты исследования показали, что при одновременном применении фебуксостату в дозе 80 мг и теофиллина в дозе 400 мг не было никаких фармакокинетических взаимодействий или влияния на безопасность теофиллина. Таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг можно применять одновременно с теофиллином без особых оговорок. Данных о дозы фебуксостату 120 мг нет.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации.

Метаболизм фебуксостату зависит от активности фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Лекарственные средства, подавляющие процесс глюкуронизации, например НПВС и пробенецид, теоретически могут влиять на вывод фебуксостату. У здоровых добровольцев при одновременном применении

фебуксостату и напроксена по 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось усиление действия фибуксостату (C_{max} (максимальная концентрация) составляет 28%, AUC (площадь под кривой) - 41%, t_{1/2} (период полувыведения) - 26%). В ходе клинических исследований применения напроксена и других НПВС/ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым увеличением побочных реакций.

Фибуксостат можно применять одновременно с напроксеном без изменения их дозы.

Индукторы глюкуронизации.

Мощные индукторы фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы могут усиливать метаболизм и снижать эффективность фибуксостату. У пациентов, принимающих мощные индукторы глюкуронизации, рекомендуется контролировать уровень мочевой кислоты в плазме через 1-2 недели одновременной терапии. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение уровня фибуксостату в плазме.

Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин.

Фибуксостат можно применять одновременно с колхицином или индометацином без изменения дозы препаратов.

Также не нужно менять дозу фибуксостату при одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

Одновременное применение фибуксостату с варфарином не требует изменения дозы последнего. Применение у здоровых добровольцев фибуксостату (80 мг или 120 мг один раз в сутки) с варфарином не влияет на фармакокинетику последнего. Одновременное применение с фибуксостатом также не влияло на МНО и активность фактора VII.

Дезипрамин/субстраты CYP2D6.

По данным, полученным in vitro, фибуксостат является слабым ингибитором CYP2D6. В ходе исследований с участием здоровых добровольцев, получавших 120 мг АДЕНУРИК® 1 раз в сутки, наблюдалось увеличение AUC дезипрамина (субстрат CYP2D6) на 22%, что свидетельствует о слабой угнетающее действие фибуксостату на фермент CYP2D6 in vivo.

Таким образом, при одновременном применении фибуксостату и субстратов CYP2D6 нет необходимости менять их дозы.

Антацидные средства.

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид и алюминия гидроксид, отмечается задержка всасывания фебуксостату (примерно на 1 час) и уменьшение максимальной концентрации на 32%, однако AUC фебуксостату существенно не меняется, поэтому фебуксостат можно применять с антацидными средствами.

Особенности применения

Сердечно-сосудистые заболевания.

Лечение хронической гиперурикемии

Пациентам с предварительно имеющимися основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например инфарктом миокарда, инсультом или нестабильной стенокардией) следует избегать лечения фебуксостатом, кроме случаев, когда нет других надлежащих вариантов терапии.

В исследованиях APEx и FAcT в общей группе фебуксостату сравнению с группой аллопуринола сообщалось об увеличении количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (Anti-Platelet Trialists 'Collaboration (APTC)) (определение конечных точек в группе совместного анализа антитромбоцитарной терапии (APTC), в т. ч. с летальным исходом в связи с сердечно-сосудистым заболеванием, инфаркта миокарда без летального исхода, инсульта без летального исхода) (1,3 по сравнению с 0,3 случаев на 100 пациенто-лет), в отличие от исследования CONFIRMS (см. раздел «Фармакологические» для детального описания исследования). Частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (APTC), о которых сообщалось в комбинированных исследованиях фазы 3 (исследования APEx, FAcT и CONFIRMS), составила 0,7 по сравнению с 0,6 случаев на 100 пациенто-лет. В рамках долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечно-сосудистых нарушений, о которых сообщалось, составляла 1,2 и 0,6 случаев на 100 пациенто-лет для фебуксостату и аллопуринола соответственно. Различия не были статистически достоверны, причинно-следственная связь между указанными нарушениями и применением фебуксостату отсутствовал. Факторами идентифицированного риска у таких пациентов были выявлены заболевания, возникшие в результате атеросклероза и/или инфаркта миокарда или застойной сердечной недостаточности в анамнезе.

В пострегистрационном исследовании CARES (подробную характеристику исследования см. В разделе «Фармакологические») частота явлений MACE была похожа в группах фебуксостату и аллопуринола (HR 1,03; 95% ДИ 0,89-1,21), но наблюдался высокий уровень частоты смертей от сердечно-сосудистых

заболеваний (4,3% против 3,2% пациентов; ЧСС 1,34; 95% ДИ 1,03-1,73).

Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском развития СЛП

Пациенты, подвергающиеся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском СЛП и применяют АДЕНУРИК®, при наличии клинических показаний находятся под наблюдением кардиолога.

Аллергия/гиперчувствительность на лекарственные средства.

В рамках постмаркетингового надзора были редкие сообщения о серьезных аллергических реакции/реакции гиперчувствительности, в том числе угрожающего жизни синдрома Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острых анафилактических реакций/шока. В большинстве случаев такие реакции наблюдались в течение первого месяца применения фебуксостату. В нескольких, но не у всех пациентов наблюдались нарушения функции почек и/или гиперчувствительность к аллопуринолу в анамнезе. Тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), в некоторых случаях были связаны с лихорадкой, гематологической, почечной или печеночной недостаточностью.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах гиперчувствительности/аллергии, а также за ними следует наблюдать по развитию таких реакций. При появлении серьезных аллергических реакций/реакции гиперчувствительности, синдром Стивенса-Джонсона в том числе, применение фебуксостату надо немедленно прекратить, поскольку раннее прекращение применения улучшает прогноз. Если у пациента развилась аллергическая реакция/реакция гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, и острые анафилактические реакции/шок, то повторное назначение фебуксостату противопоказано.

Обострение (нападение) подагры.

Лечение фебуксостатом следует начинать только в период после обострения болезни. Фебуксостат может спровоцировать приступ подагры в начале лечения за счет изменения уровня мочевой кислоты в сыворотке через выход уратов из депо. В начале лечения фебуксостатом рекомендуется назначить нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или колхицин на срок не менее 6 месяцев для профилактики приступов подагры.

При развитии приступа подагры на фоне применения фебуксостату лечение продолжают. Одновременно проводят соответствующую индивидуальную

терапию обострения подагры. При длительном применении фебуксостату частота и тяжесть приступов подагры уменьшаются.

Отложения ксантинов.

У пациентов с ускоренным образованием уратов (например, на фоне злокачественных новообразований и их лечения или при синдроме Леша-Нихана) возможно существенное увеличение абсолютной концентрации ксантинов в моче, что в редких случаях сопровождается их отложением в мочевыводящих путях. Этого не наблюдалось в опорном клиническом исследовании АДЕНУРИК® при СЛП. Из-за ограниченности опыта применения фебуксостат не показан пациентам при синдроме Леша-Нихана.

Меркаптопурин/азатиоприн.

Фебуксостат не рекомендуется применять пациентам, которые одновременно получают меркаптопурин/азатиоприн, поскольку ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может вызвать повышение концентрации меркаптопурину/азатиоприна в плазме крови, что может привести к сильной токсичности. Никаких исследований взаимодействия у людей не проводилось.

Если комбинации не избежать, рекомендуется уменьшить дозу меркаптопурину/азатиоприна. На основе моделирования и имитационного анализа данных доклинического исследования на крысах при одновременном применении фебуксостату дозу меркаптопурину/азатиоприна следует уменьшить до 20% или меньше предварительно назначенной дозы, чтобы избежать возможных гематологических воздействий (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентов следует тщательно контролировать, а дозу меркаптопурину/азатиоприна нужно впоследствии корректировать на основе оценки терапевтического ответа и наступления возможных токсических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов.

Опыта применения фебуксостату этой категории пациентов нет, поэтому применение препарата не показано.

Теофиллин.

Однократное одновременное применение фебуксостату в дозе 80 мг и теофиллина в дозе 400 мг не показало никаких фармакокинетических взаимодействий. Фебуксостат в дозе 80 мг можно применять одновременно с теофиллином без риска повышения концентраций теофиллина в плазме. Данных

о дозы фебуксостату 120 мг нет.

Заболевания печени.

В ходе комбинированной фазы 3 клинических исследований в 5,0% пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались незначительные изменения печеночных показателей, поэтому рекомендуется проверять функциональные печеночные показатели до назначения фебуксостату и во время лечения при наличии показаний.

Заболевания щитовидной железы.

В 5,5% пациентов, получавших фебуксостат течение длительного времени, наблюдалось повышение показателя ТТГ ($> 5,5$ мкМО/мл) при долгосрочных открытых расширенных исследованиях. Поэтому лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции щитовидной железы.

Лактоза.

Лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы/галактозы препарат не показан.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Были сообщения о развитии сонливости, головокружения, парестезии и нарушение четкости зрения на фоне применения фебуксостату. Поэтому пациентам, которые применяют АДЕНУРИК®, рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в отсутствии вышеупомянутых побочных реакций.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Ограниченный опыт применения фебуксостату во время беременности свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния на течение беременности и здоровье плода/новорожденного. В ходе исследований на животных не было отмечено его прямого или косвенного побочного влияния на течение беременности, развитие эмбриона/плода и течение родов.

Потенциальный риск для человека неизвестен. Фебуксостат не следует применять во время беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает фебуксостат в грудное молоко. Исследования на животных показали, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает негативное влияние на развитие новорожденных, которых кормят этим молоком. Риск попадания препарата в грудное молоко не может быть исключен. Фебуксостат не следует применять в период кормления грудью.

Фертильность

Исследование фертильности на животных при применении в дозе 48 мг/кг/сут не выявили зависимости побочных реакций от дозы. Действие АДЕНУРИК® на репродуктивную функцию человека неизвестна.

Способ применения и дозы

Дозировка

Подагра.

Рекомендуемая доза АДЕНУРИК® составляет 80 мг 1 раз в сутки перорально, независимо от приема пищи. Если концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) после 2-4 недель лечения, следует рассмотреть повышение дозы АДЕНУРИК® до 120 мг 1 раз в сутки. Эффект лекарственного средства оказывается довольно быстро, что делает возможным повторное определение концентрации мочевой кислоты через 2 недели. Целью лечения является уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке и поддержание ее на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Продолжительность профилактики приступов подагры рекомендуется не менее 6 месяцев.

Синдром лизиса опухоли (СЛП).

Рекомендуемая доза АДЕНУРИК® составляет 120 мг один раз в сутки перорально, независимо от приема пищи.

Применение АДЕНУРИК® следует начинать за два дня до начала цитотоксической терапии и продолжать не менее 7 суток; однако продолжительность терапии можно продлить до 9 суток в соответствии с продолжительностью химиотерапии и клинической оценки.

Пациенты пожилого возраста.

Для этой категории пациентов коррекция дозы не требуется.

Почечная недостаточность.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) эффективность и безопасность лекарственного средства изучено недостаточно. Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность.

Исследование эффективности и безопасности фебуксостату у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по шкале Чайлд-Пью) не проводилось.

Подагра. При нарушении функции печени легкой степени рекомендуемая доза составляет 80 мг. Опыт применения лекарственного средства при нарушении функции печени средней степени ограничен.

Синдром лизиса опухоли (СЛО). С опорного исследования фазы III (FLORENCE) были исключены только субъекты с печеночной недостаточностью тяжелой степени. Для пациентов, которые были включены в исследование, коррекция дозы в связи с состоянием функции печени не требуется.

Способ применения

Для перорального применения.

АДЕНУРИК® применяется перорально, независимо от приема пищи.

Дети

Безопасность и эффективность применения АДЕНУРИК® детям в возрасте до 18 лет не установлены. Данные по применению отсутствуют.

Передозировка

В случае передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

Побочные реакции

Резюме профиля безопасности.

Наиболее частыми побочными реакциями в клинических исследованиях (4072 пациентов, применявших дозу от 10 мг до 300 мг) и в процессе постмаркетингового надзора у пациентов с подагрой были обострения (приступы) подагры, нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, сыпь и отеки. Эти побочные реакции имели в большинстве случаев легкий или средней степени тяжести. Во время постмаркетингового надзора были сообщения о редких случаях серьезных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, некоторые из них сопровождались системными реакциями, и о редких явлениях внезапной сердечной смерти.

В нижеследующей таблице указаны побочные реакции, которые возникают при применении фебуксостату пациентами и классифицированы следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$) и редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$). Частота развития основывается на исследованиях и постмаркетинговом опыте по пациентам с подагрой.

В каждой группе по частоте развития побочных реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Таблица 2. Побочные реакции, которые наблюдались в фазе 3 комбинированных расширенных долгосрочных исследований и в период постмаркетингового наблюдения у пациентов с подагрой.

Со стороны крови и лимфатической системы	Редко: Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз *
Со стороны иммунной системы	Редко: Анафилактические реакции *, гиперчувствительность к препарату *
Со стороны эндокринной системы	Нечасто: Повышение уровня тиреостимулирующего гормона крови
Со стороны органов зрения	Редко: затуманенное зрение

Со стороны питания и обмена веществ	Часто ***: Обострение (приступы) подагры Нечасто: Сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела Редко: Снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия
Со стороны психики	Нечасто: Зниження лібідо, безсоння Редко: Нервозність
Со стороны нервной системы	Часто: Головний біль Нечасто: Запаморочення, парестезії, геміпарез, сонливість, зміна смакового сприйняття, гіпестезія, послаблення нюху
Со стороны органа слуха и равновесия	Редко: Шум у вухах
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Нечасто: Фибрилляция предсердий, сердцебиение, отклонения от нормы на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. «Синдром лизиса опухоли»), синусовая тахикардия (см. «Синдром лизиса опухоли») Редко: Внезапная сердечная смерть *
Со стороны сосудистой системы	Нечасто: Артериальная гипертензия, приливы, приливы с ощущением жара, кровотечения (см. «Синдром лизиса опухоли»)
Со стороны дыхательной системы	Нечасто: Одышка, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель

Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: Диарея**, тошнота Нечасто: Боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в желудке или кишечнике Редко: Панкреатит, язвы в области рта
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто: Нарушение функции печени ** Нечасто: желчнокаменная болезнь Редко: Гепатит, желтуха * печеночная недостаточность *
Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани	Часто: Высыпания (в том числе высыпания с более низкой частотой возникновения, см. Ниже) Нечасто: Дерматит, крапивница, зуд, изменение окраски кожи, повреждения кожи, петехии, пятнистый сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезные высыпания Редко: Токсический эпидермальный некролиз *, синдром Стивенса-Джонсона *, ангионевротического отека *, реакции на препарат, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами * генерализованные высыпания (серьезные) * эритема, эксфолиативный высыпания, фолликулярные высыпания, везикулезные высыпания, пустулезные высыпания, зудящие высыпания *, эритематозные высыпания, кореподобная высыпания, алоpecia, повышенная потливость
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Нечасто: Боль в суставах, артрит, боли в мышцах, скелетно-мышечная боль, слабость в мышцах, судороги мышц, скованность мышц, бурсит Редко: Рабдомиолиз * скованность суставов, костно-мышечная скованность

Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто: Почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия Редко: Тубулоинтерстициальный нефрит * настойчивые позывы к мочеиспусканию
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто: эректильная дисфункция
Со стороны организма в целом	Часто: Отеки Нечасто: Повышенная утомляемость, боль в груди, ощущение дискомфорта в груди Редко: Жажда
Дополнительные методы исследований	Нечасто: Повышение уровня амилазы в крови, уменьшение количества тромбоцитов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, уменьшение количества лимфоцитов в крови, повышение уровня креатина в крови, повышение уровня креатинина в крови, снижение уровня гемоглобина крови, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение уровня холестерина в крови, снижение гематокрита, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, повышение уровня калия в крови Редко: Повышение уровня глюкозы в крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня КФК в крови *

* Побочные реакции, которые наблюдались в пределах постмаркетингового наблюдения.

** Диарея и отклонения результатов функциональных проб печени от нормы, требовали терапии наблюдались в исследованиях фазы 3, развивались чаще у пациентов, получавших сопутствующую терапию колхицином.

*** См. раздел «Фармакологические» по частоте обострений (приступов) подагры, наблюдавшиеся в фазе 3 индивидуальных рандомизированных контролируемых исследований.

Описание отдельных побочных реакций.

В рамках постмаркетингового надзора были сообщения о редких случаях серьезных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и анафилактические реакции/шок. Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз характеризуется прогрессирующим кожным высыпанием с буллезным поражением кожи или слизистых оболочек и раздражением слизистой оболочки глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут проявляться такими симптомами: кожными реакциями, характеризующихся инфильтрированными макулопапулезными высыпаниями, генерализованными или эксфолиативными высыпаниями, а также поражениями кожи, отеком лица, лихорадкой, гематологическими нарушениями, такими как тромбоцитопения и эозинофилия, и поражением отдельных органов или нескольких органов (печень и почки, в том числе тубулоинтерстициальный нефрит).

Обострения (приступы) подагры обычно наблюдались вскоре после начала лечения и в течение первых месяцев лечения. Частота приступов подагры снижалась со временем. При применении фебуксостату рекомендуется профилактика острых приступов подагры.

Синдром лизиса опухолей (СЛП)

Резюме профиля безопасности

В ходе рандомизированного, двойного слепого опорного исследования фазы 3 FLORENCE (FLO-01), в котором сравнивали фебуксостат и аллопуринол (346 пациентов, подвергающихся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском СЛП), только у 22 (6,4 %) пациентов наблюдались побочные реакции, а именно в 11 (6,4%) пациентов в каждой группе лечения. Большинство побочных реакций были легкой или умеренной степени.

В целом в ходе исследования FLORENCE каких-либо дополнительных подозрений относительно безопасности применения АДЕНУРИК® пациентам с подагрой не было, за исключением нижеуказанных трех побочных реакций (см. Табл. 2).

Со стороны сердца.

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия.

Со стороны сосудистой системы.

Нечасто: кровотечения

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет наблюдение за соотношением польза/риск в отношении данного лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Специальные условия хранения не требуются. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Менарини-Фон Хейден ГмбХ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).