

## **Состав**

*действующее вещество:* febuxostat;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит фебуксостату 120 мг;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* капсулоподобные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до желтого цвета, с тиснением «120» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

## **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 АРЕХ и ФАСТ 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 АРЕХ и ФАСТ 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 АРЕХ:* Исследование эффективности фебуксостату с контролем плацебо и аллопуринола фазы 3 (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, АРЕХ) 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 АРЕХ 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 ФАСТ:* Исследование эффективности фебуксостату с аллопуринол-контролем (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, ФАСТ) 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 FАСТ 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

| <b>Исследование</b>     | <b>АДЕНУРИК® 80 мг 1 раз в сутки</b> | <b>АДЕНУРИК® 120 мг 1 раз в сутки</b> | <b>Алопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки 1</b> |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--|
| APEX<br>(28 недель)     | 48 %*<br>(n=262)                     | 65 %*, # (n=269)                      | 22 %<br>(n=268)                              |
| FACT<br>(52 недели)     | 53 %*<br>(n=255)                     | 62 %*<br>(n=250)                      | 21 %<br>(n=251)                              |
| Объединенные результаты | 51 %*<br>(n=517)                     | 63 %*, #<br>(n=519)                   | 22 %<br>(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  $\leq 2,0$  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).

Проспективный 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  $\geq 10$  мг/дл*

Выходная концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты  $\geq 10$  мг/дл отмечалась примерно у 40% пациентов (комбинированные исследования APEx и FACT). 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  $\geq 10$  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 FACT: 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 APEX и FACT), 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 в лечении 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): исследование 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 (APEX или FACT). 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, уровни 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, уровни 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 лечение фебуксостатом соответственно в дозе 80 или 120 мг 1 раз в сутки, наблюдалось полное исчезновение первичного пальпируемого тофусы 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 требовалось, 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 14С-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<sub>max</sub> 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.

Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов, подвергающихся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском синдрома лизиса опухоли (СЛП).

### **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 перорально 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 ксантинооксидазы на увеличение уровня теofilлина в циркулирующей крови, наблюдавшееся с другими ингибиторами ксантинооксидазы. Результаты исследования показали, что при одновременном применении фебуксостату в дозе 80 мг и теofilлина в дозе 400 мг не было никаких фармакокинетических взаимодействий или влияния на безопасность теofilлина. Таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг можно применять одновременно с теofilлином 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 фебуксостату (C<sub>max</sub> (максимальная концентрация) составляет 28%, AUC (площадь под кривой) - 41%, t<sub>1/2</sub> (период полувыведения) - 26% ). В ходе клинических исследований применения напроксена и других НПВС/ингибиторов

ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым увеличением побочных реакций.

Фебуксостат можно применять одновременно с напроксеном без изменения их дозы.

#### *Индукторы глюкуронизации.*

Мощные индукторы фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы могут усиливать метаболизм и снижать эффективность фебуксостату. 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 фебуксостату в плазме.

#### *Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин.*

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

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

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

#### *Дезипрамин/субстраты CYP2D6.*

По данным, полученным *in vitro*, фебуксостат 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 фебуксостату на фермент CYP2D6 *in vivo*.

Таким образом, при одновременном применении фебуксостату 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 (APTС)) (определение конечных точек в группе совместного анализа антитромбоцитарной терапии (APTС), 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 (APTС), 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 пострегистрационный исследования 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, подвергающихся 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/реакций 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 меркаптопурина/азатиоприна в плазме крови, что может привести к сильной токсичности. Никаких исследований взаимодействия у людей не проводилось.

Если комбинации не избежать, рекомендуется уменьшить дозу меркаптопурина/азатиоприна. На основе моделирования и имитационного анализа данных доклинического исследования на крысах при одновременном применении фебуксостату дозу меркаптопурина/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 меркаптопурина/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 дозе 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 нарушении 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 легкой 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<br>Нечасто: Сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела<br>Редко: Снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия |

|  |   |
|--|---|
| Со стороны психики                     | <p>Нечасто: Зниження лібідо, безсоння</p> <p>Редко: Нервозність</p>   |
| Со стороны нервной системы             | <p>Часто: Головний біль</p> <p>Нечасто: Запаморочення, парестезії, геміпарез, сонливість, зміна смакового сприйняття, гіпестезія, послаблення нюху</p>  |
| Со стороны органа слуха и равновесия   | <p>Редко: Шум у вухах</p>   |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы | <p>Нечасто: Фибрилляция предсердий, сердцебиение, отклонения от нормы на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. «Синдром лизиса опухоли»), синусовая тахикардия (см. «Синдром лизиса опухоли»)</p> <p>Редко: Внезапная сердечная смерть *</p>                         |
| Со стороны сосудистой системы          | <p>Нечасто: Артериальная гипертензия, приливы, приливы с ощущением жара, кровотечения (см. «Синдром лизиса опухоли»)</p>  |
| Со стороны дыхательной системы         | <p>Нечасто: Одышка, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель</p>   |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта  | <p>Часто: Диарея**, тошнота</p> <p>Нечасто: Боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в желудке или кишечнике</p> <p>Редко: Панкреатит, язвы в области рта</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p>Со стороны печени и желчевыводящих путей</p>                        | <p>Часто: Нарушение функции печени **</p> <p>Нечасто: желчнокаменная болезнь</p> <p>Редко: Гепатит, желтуха * печеночная недостаточность *</p>  |
| <p>Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани</p>                        | <p>Часто: Высыпания (в том числе высыпания с более низкой частотой возникновения, см. Ниже)</p> <p>Нечасто: Дерматит, крапивница, зуд, изменение окраски кожи, повреждения кожи, петехии, пятнистый сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезные высыпания</p> <p>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, везикулярные высыпания, пустулезные высыпания, зудящие высыпания * , эритематозные высыпания, кореподобная высыпания, алопеция, повышенная потливость</p> |
| <p>Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани</p> | <p>Нечасто: Боль в суставах, артрит, боли в мышцах, скелетно-мышечная боль, слабость в мышцах, судороги мышц, скованность мышц, бурсит</p> <p>Редко: Рабдомиолиз * скованность суставов, костно-мышечная скованность</p>  |
| <p>Со стороны почек и мочевыводящих путей</p>                          | <p>Нечасто: Почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия</p> <p>Редко: Тубулоинтерстициальный нефрит * настойчивые позывы к мочеиспусканию</p>   |

|  |  |
|--|--|
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Нечасто: эректильная дисфункция  |
| Со стороны организма в целом                       | Часто: Отеки<br>Нечасто: Повышенная утомляемость, боль в груди, ощущение дискомфорта в груди<br>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<br>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 реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях 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 подозреваемых побочных реакциях.

### **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](#).