Инструкция по применению
Аденурик Таблетки покрытые пленочной оболочкой 120 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Германия
Производитель: Berlin-Chemie
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Фебуксостат
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 120 мг



Действующее вещество

Фебуксостат

Состав

Действующее вещество: фебуксостат - 120 мг Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 114.75 мг, гипролоза - 18 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH101) - 193.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH102) - 258.75 мг, кроскармеллоза натрия - 37.5 мг, магния стеарат - 3.75 мг, кремния диоксид коллоидный водный - 3.75 мг. Состав пленочной оболочки: опадрай II желтый 85F42129 (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый (E172)) - 19.23 мг.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

В популяционный анализ фармакокинетики и фармакодинамики были включены данные, полученные в исследовании с участием 211 пациентов с гиперурикемией и подагрой и получавших фебуксостат в дозе 40 - 240 мг один раз в сутки. Полученные фармакокинетические параметры фебуксостата были сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев, что позволяет считать данные исследований фармакокинетики и фармакодинамики с участием здоровых добровольцев,

репрезентативными в отношении популяции пациентов с подагрой. Всасывание После приема внутрь фебуксостат быстро и почти полностью (не менее 84% от принятой дозы) всасывается из желудочно-кишечного тракта. При многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг или однократном в дозе 120 мг одновременно с приемом жирной пищи максимальная концентрация фебуксостата в плазме крови (C max) снижалась соответственно на 49% и 38%, а AUC - на 18% и 16%, соответственно. Однако это не оказало влияния на клиническую эффективность снижения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (при многократном приеме фебуксостата в дозе 80 мг), в связи с этим фебуксостат можно принимать независимо от приема пищи. C max достигается через 1,0-1,5 часа после приема внутрь и составляет 2,8-3,2 мкг/мл при однократном приеме внутрь дозы 80 мг и 5,0-5,3 мкг/мл при однократном приеме дозы 120 мг. Абсолютная биодоступность фебуксостата в форме таблеток не изучалась. При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозах 10 мг - 240 мг 1 раз в сутки кумуляции не отмечалось. Линейность/' нелинейность Фармакокинетики У здоровых добровольцев при однократном или многократном приеме внутрь фебуксостата Cmax и AUC возрастают линейно с увеличением дозы в диапазоне от 10 мг до 120 мг, а в диапазоне доз от 120 мг до 300 мг отмечается увеличение AUC в большей степени, чем пропорциональное дозе. Распределение Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии варьирует от 29 л до 75 л после приема внутрь 10 - 300 мг фебуксостата. Степень связывания с белками плазмы (главным образом, с альбумином) достигает 99,2%, и не изменяется при увеличении дозы с 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов степень связывания с белками плазмы варьирует от 82% до 91%. Метаболизм Фебуксостат метаболизируется путем конъюгации с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ) и окисления с участием ферментов системы цитохромов P450 (CYP). Было выделено четыре фармакологически активных гидроксильных метаболита, из которых три обнаруживаются в плазме крови человека. В исследованиях in vitro на микросомах печени человека показано, что окисленные метаболиты образуются преимущественно под воздействием изоферментов CYP 1 A 1, CYP 1 A 2, CYP 2 C 8 или CYP 2 C 9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под воздействием изоферментов УГТ 1A1, УГТ 1A8 и УГТ 1A9. Выделение Фебуксостат и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почки. После приема внутрь фебуксостата, меченого радиоизотопом 14C в дозе 80 мг, приблизительно 49% выделяется почками: в неизмененном виде - около 3%, в виде ацилглюкуронида - 30%, в виде окисленных метаболитов и их конъюгатов - 13 %, в виде других метаболитов - 3%. Приблизительно 45% фебуксостата выводится через кишечник: в виде неизмененного фебуксостата - 12%, ацилглюкуронида - 1%, окисленных метаболитов и их конъюгатов - 25%, других метаболитов - 7%. Кажущийся период полувыведения фебуксостата (T½) составляет 5-8 часов.

Фармакокинетика в особых группах Пациенты с почечной недостаточностью При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозе 80 мг у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени тяжести, Cmax по сравнению со здоровыми добровольцами не изменялась. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести средняя суммарная AUC фебуксостата увеличивалась примерно в 1,8 раза - (13,2 мкгч/мл) по сравнению со здоровыми добровольцами (7,5 мкг ч/мл); Cmax и AUC фармакологически активных метаболитов фебуксостата возрастали в 2 и 4 раза, соответственно. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью При многократном приеме внутрь фебуксостата в дозе 80 мг не отмечалось существенных изменений показателей Cmax и AUC фебуксостата и его метаболитов у пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью: 5-6 балов) и средней (класс В по шкале Чайлд-Пью: 7-9 баллов) степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами. Исследований фармакокинетики фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью: 10-15 баллов) не проводилось. Пожилой возраст При многократном приеме фебуксостата внутрь не было отмечено значимых изменений AUC фебуксостата и его метаболитов у пожилых пациентов по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Пол При многократном приеме фебуксостата внутрь Cmax и AUC фебуксостата у женщин были, соответственно, на 24% и 12% выше, чем у мужчин. Однако показатели Cmax и AUC , скорректированные по массе тела пациента, были схожими для обеих групп. Таким образом, коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Показания

Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч., в анамнезе). Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Аденурик® принимают один раз в сутки, независимо от приема пищи. Подагра Рекомендованная начальная доза составляет 80 мг фебуксостата один раз в сутки. Через 2-4 недели рекомендуется контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови; если показатель превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л), доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне применения препарата Аденурик® происходит достаточно быстро, в связи с чем контроль концентрации мочевой кислоты можно проводить через две недели от начала приема препарата. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев. Синдром распада опухоли Рекомендованная доза составляет 120 мг фебуксостата один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат Аденурик® следует начинать принимать за два дня до начала цитостатической терапии. Длительность применения препарата Аденурик® должна составлять не менее 7 дней. В зависимости от длительности курса химиотерапии продолжительность применения препарата Аденурик® может быть увеличена до 9 дней. Пожилые пациенты Коррекции дозы препарата не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью Подагра У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью: 5-6 баллов) рекомендованная доза препарата составляет 80 мг 1 раз в сутки. Опыт применения препарата при печеночной недостаточности средней степени тяжести ограничен. Синдром распада опухоли В исследовании FLORENCE коррекции дозы фебуксостата в зависимости от функции печени не требовалось (в исследование не включались пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести). Исследования эффективности и безопасности применения фебуксостата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью: 10-15 баллов) не проводились. Пациенты с почечной недостаточностью У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин) эффективность и безопасность препарата изучены недостаточно.

Противопоказания

повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. С осторожностью почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен).

Применение при беременности и кормлении грудью

В связи с недостаточностью данных, потенциальный риск фебуксостата для человека не известен, поэтому применение фебуксостата во время беременности противопоказано. Имеется ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности, в ходе которого неблагоприятного воздействия на течение беременности и состояние плода/новорожденного отмечено не было. В исследованиях на животных не было отмечено прямого и косвенного неблагоприятного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода и процесс родов. Нет данных о том, проникает ли фебуксостат в грудное молоко. В исследованиях на животных отмечено, что фебуксостат проникает в грудное молоко и оказывает неблагоприятное воздействие на развитие вскармливаемых детенышей. Таким образом, нельзя исключить риска для грудных детей. В связи с этим применение фебуксостата противопоказано в период грудного вскармливания.

Побочные действия

Принимая во внимания различный характер течения подагры и синдрома распада опухоли, побочные эффекты при применении фебуксостата при данных нозологиях действия представлены раздельно. Подагра Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата по результатам клинических исследований (4072 пациентов, принимавших фебуксостат в дозе от 10 мг до 300 мг) и по данным постмаркетингового наблюдения являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, головная боль, тошнота, кожная сыпь и отеки. В большинстве случаев указанные явления характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы редкие случаи

развития реакций гиперчувствительности на фебуксостат, сопровождающиеся в отдельных случаях системными симптомами. Возможные побочные эффекты приведены ниже в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения по нисходящей частоте возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100,<1/10), нечасто (≥1/1000,<1/100), редко (≥1/10000,<1/1000), очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. Частота побочных эффектов основана на данных клинических исследований и постмаркетингового опыта применения фебуксостата. Со стороны крови и лимфатической системы Редко: панцитопения, тромбоцитопения. Со стороны иммунной системы Редко: анафилактические реакции*, реакции гиперчувствительности*. Со стороны нервной системы Часто: головная боль; Нечасто: головокружение, парестезия, гемипарез, сонливость, изменение вкусового восприятия, гипостезия, гипосмия (ослабление обоняния). Со стороны эндокринной системы Нечасто: повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови. Со стороны обмена веществ и питания Часто: приступы подагры***; Нечасто: сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела; Редко: снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия. Со стороны психики Нечасто: снижение либидо, бессонница; Редко : нервозность. Со стороны органа зрения Редко : нечеткость зрения. Со стороны ругана слуха и лабиринтные нарушения Редко: шум в ушах. Со стороны сердца Нечасто: фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, изменения на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел «Синдром распада опухоли»), синусовая тахикардия (см. раздел «Синдром распада опухоли»). Со стороны сосудов Нечасто: повышение артериального давления, « приливы» крови к лицу, ощущение жара, геморрагии (см. раздел « Синдром распада опухоли»). Со стороны дыхательной системы , органов грудной клетки и средостения Нечасто: диспноэ, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, боль в грудной клетке, чувство дискомфорта в области грудной клетки. Со стороны пищеварительного тракта Часто: диарея**, тошнота; Нечасто: боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспептические явления, запор, учащенный стул, метеоризм, дискомфорт в животе; Редко: панкреатит, язвенный стоматит. Со стороны печени и желчевыводящих путей Часто: нарушение функции печени**; Нечасто : холелитиаз; Редко: гепатит, желтуха*, поражение печени*. Со стороны кожных покровов и подкожных тканей Часто: кожная сыпь (включая различные виды сыпи, упомянутые ниже с более низкой частотой); Нечасто: дерматит, крапивница, кожный зуд, изменение цвета кожи, кожные поражения, петехии, макулярная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь; Редко: токсико дермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, ангионевротический отек*, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами* (см. раздел

« Особые указания»), тяжелые формы генерализованной сыпи*, эритема, эксфолиативная сыпь, фолликулярная сыпь, везикулярная сыпь, пустулярная сыпь, зудящая сыпь*, эритематозная сыпь, кореподобная сыпь, алопеция, гипергидроз. Со стороны опорно-двигательного аппарата Нечасто: артралгия, артрит, миалгия, скелетно-мышечная боль, мышечная слабость, спазм мышц, мышечное напряжение, бурсит; Редко: рабдомиолиз*, скованность суставов, скованность мышц. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Нечасто: почечная недостаточность, нефролитиаз, гематурия, поллакиурия, протеинурия; Редко: тубулоинтерстициальный нефрит*, императивные позывы на мочеиспускание. Со стороны репродуктивной системы Нечасто: эректильная дисфункция. Общие расстройства: Часто: отеки; Нечасто: повышенная утомляемость; Редко: жажда. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследовании Нечасто: повышение активности амилазы в плазме крови, снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение содержания креатина и креатинина в плазме крови, снижение гемоглобина, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации холестерина в плазме крови, снижение гематокрита, повышение активности лактатдегидрогеназы в плазме крови, повышение содержания калия в плазме крови. Редко: повышение концентрации глюкозы в плазме крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови. * Побочные эффекты, наблюдавшиеся в период постмаркетингового наблюдения. ** Неинфекционная диарея и нарушения со стороны печени, наблюдавшиеся в исследованиях III фазы, чаще встречались при одновременном применении колхицина. *** Дополнительная информация относительно развития острых приступов подагры в разделе « Особые указания». Описание отдельных побочных эффектов В период постмаркетингового применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), включая синдром Стивенса-Джонсона, токсикодермальный некролиз, анафилактические реакции и шок. Синдром Стивенса-Джонсона и токсикодермальный некролиз характеризуются возникновением прогрессирующей кожной сыпи в сочетании с буллезным поражением кожи или слизистых, а также раздражением глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут также проявляться следующими симптомами: кожные реакции, характеризующиеся инфильтративными макуло-папулезными высыпаниями; генерализованная или эксфолиативная сыпь, а также кожные поражения, отек лица, лихорадка, нарушения со стороны органов кроветворения, такие как тромбоцитопения и эозинофилия, а также вовлечение одного или нескольких органов (печени и почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит). Приступы подагры обычно наблюдаются вскоре

после начала применения препарата Аденурик® и в течение первых месяцев терапии. В последующем частота приступов снижается. Рекомендуется проводить профилактику развития острых приступов подагры. Синдром распада опухоли В исследовании FLORENCE побочные эффекты были отмечены у 22 пациентов (6,4%). В обеих группах (группе фебуксостата и группе аллопуринола) частота возникновения побочных эффектов была одинаковой (по 11 пациентов, 6,4%). В большинстве случаев нежелательные явления характеризовались легкой или средней степенью тяжести. В целом, за исключением трех побочных эффектов, указанных ниже по результатам исследования FLORENCE , каких-либо особенностей профиля безопасности фебуксостата в дополнение к таковому при подагре отмечено не было. Со стороны сердца Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия. Со стороны сосудов Нечасто: геморрагии (см. раздел «Синдром распада опухоли»).

Передозировка

При передозировке препарата показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Симптомы: усиление побочных эффектов.

Взаимодействие с другими препаратами

Меркаптопурин/азатиоприн   Одновременное применение с меркаптопурином, азатиоприном не рекомендуется, т.к. ингибирование ксантиноксидазы фебуксостатом может приводить к повышению концентрации меркаптопурина, азатиоприна в плазме крови и усилению их токсического действия. Исследований по изучению взаимодействия фебуксостата и веществ, метаболизирующихся с участием ксантиноксидазы, не проводилось.   Цитостатики   Исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата и цитостатических препаратов не проводилось. В исследовании FLORENCE фебуксостат в дозе 120 мг применялся при синдроме распада опухоли у пациентов, подвергавшихся цитостатической терапии различного вида (в т.ч., терапии моноклональными антителами). Тем не менее, так как исследований по изучению лекарственного взаимодействия фебуксостата с цитотоксическими препаратами не проводилось, потенциального взаимодействия фебуксостата с одновременно применяемыми цитотоксическими химиопрепаратами нельзя исключить.   Росиглитазон /субстраты изофермента CYP 2 C 8   По данным in vitro фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP 2 C 8. У здоровых добровольцев при одновременном применении 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки и разовой дозы 4 мг росиглитазона изменений фармакокинетических показателей росиглитазона и его метаболита N -дисметил росиглитазона отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии у фебуксостата свойств ингибитора изофермента CYP 2 C 8 in vivo . При

одновременном применении фебуксостата и росиглитазона (или других субстратов изофермента CYP 2 C 8) коррекции дозы не требуется.   Теофиллин   При применении других ингибиторов ксантиоксидазы одновременно с теофиллином было отмечено увеличение концентрации теофиллина в плазме крови. При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг изменений фармакокинетических показателей или переносимости теофиллина не наблюдалось, таким образом при одновременном применении фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина особых мер осторожности не требуется. Изучение одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.   Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации   Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ). Лекарственные препараты, угнетающие процесс глюкуронизации, например, нестероидные противовоспалительные препарата (НПВП) и пробеницид, теоретически могут оказывать влияние на выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось увеличение показателей Cmax фебуксостата на 28%, AUC - на 41% и T½ - на 26%. В клинических исследованиях одновременное применение фебуксостата и напроксена или других НПВП /ингибиторов ЦОГ-2 не сопровождалось клинически значимым повышением частоты возникновения побочных явлений. Коррекции дозы при одновременном применении фебуксостата и напроксена не требуется.   Индукторы глюкуронизации   При одновременном применении фебуксостата с сильными индукторами глюкуронизации возможно усиление его метаболизма и снижение эффективности. При одновременном применении необходим контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови через 1-2 недели после начала терапии. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение Cmax фебуксостата.   Колхицин/индометацин/гидрохлортиазид/варфарин   Фебуксостат можно применять одновременно с колхицином или индометацином без коррекции дозы.   Также не требуется коррекции дозы фебуксостата при одновременном применении с гидрохлортиазидом.   Одновременное применение фебуксостата (80 мг или 120 мг раз в сутки) с варфарином не влияет на фармакокинетику варфарина, МНО (международное нормализованное отношение) и активность фактора VII у здоровых добровольцев. При одновременном применении фебуксостата с варфарином коррекции дозы варфарина не требуется.   Дезипрамин /субстраты изофермента CYP 2 D 6   По данным, полученным in vitro , фебуксостат является слабым ингибитором изофермента CYP 2 D 6. В исследовании у здоровых добровольцев на фоне применения фебуксостата в дозе 120 мг 1 раз в сутки отмечалось увеличение AUC дезипрамина (субстрат изофермента CYP 2 D 6) на 22%, что свидетельствует о слабом ингибирующем эффекте фебуксостата на

изофермент CYP 2 D 6 in vivo . Таким образом, при одновременном применении фебуксостата и субстратов изофермента CYP 2 D 6 коррекции дозы не требуется.   Антациды   При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид или алюминия гидроксид, отмечается снижение всасывания фебуксостата (приблизительно на 1 час) и уменьшение Cmax на 32%, однако AUC фебуксостата существенно не изменялась. Таким образом, фебуксостат можно принимать одновременно с антацидами.

Особые указания

Острый приступ подагры Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Для профилактики приступов подагры при отсутствии противопоказаний рекомендуется одновременное применение НПВП или колхицина в течение не менее 6 месяцев.   При развитии приступа на фоне применения препарата Аденурик® применение препарата следует продолжить и одновременно проводить соответствующее лечение острого приступа подагры. При длительном применении препарата Аденурик® частота возникновения и тяжесть приступов подагры уменьшаются.   Отложение ксантинов   В редких случаях у пациентов с ускоренным образованием уратов (например, на фоне злокачественных новообразований или при синдроме Леш-Нихана) возможно значительное повышение абсолютной концентрации ксантинов в моче, что может сопровождаться их отложением в мочевых путях. При применении фебуксостата в рамках исследования FLORENCE у пациентов с синдромом распада опухоли данного феномена не наблюдалось. В связи с ограниченными данными, применение препарата Аденурик® у пациентов с синдромом Леш-Нихана не рекомендуется.   Меркаптопурин/азатиоприн   Одновременное применение с меркаптопурином, азатиоприном не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения, для снижения токсического действия на систему кроветворения рекомендуется уменьшение дозы меркаптопурина/азатиоприна и тщательное медицинское наблюдение.   Теофиллин   При одновременном применении у здоровых добровольцев фебуксостата в дозе 80 мг 1 раз в сутки и разовой дозы теофиллина 400 мг не отмечалось изменений фармакокинетических показателей. Таким образом, одновременное применение фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина не несет риска увеличения концентрации теофиллина в плазме крови. Изучение одновременного применения фебуксостата в дозе 120 мг и теофиллина не проводилось.   Пациенты, перенесшие

трансплантацию органов   Применение препарата Аденурик® у пациентов, перенесших трансплантацию органов, не рекомендуется в связи с отсутствием опыта применения.   Аллергические реакции и реакции гиперчувствительности   В период постмаркетингового применения имели место редкие сообщения о возникновении тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), включая синдром Стивенса-Джонсона, токсикодермальный некролиз, анафилактические реакции и шок.   В большинстве случаев данные реакции развивались в течение первого месяца применения препарата Аденурик®. У части пациентов в анамнезе имелась почечная недостаточность и/или реакции гиперчувствительности на фоне применения аллопуринола.   В отдельных случаях тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе, синдром лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), сопровождались лихорадкой, изменением показателей крови, нарушением функции печени или почек.   Пациенты должны быть проинформированы о возможных признаках и симптомах аллергических реакций (реакций гиперчувствительности), и должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития симптомов аллергических реакций/реакций гиперчувствительности.   В случае возникновения тяжелых аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, необходимо немедленно прекратить применение препарата Аденурик® (более ранняя отмена ассоциирована с лучшим прогнозом). Повторное применение препарата не рекомендуется.   Сердечно-сосудистые заболевания   Применение препарата Аденурик® не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью.   В исследованиях APEX и FACT (в отличие от исследования CONFIRMS) в общей группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола отмечалось увеличение количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, определенных в соответствии с системой, разработанной группой по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ) и включающих в себя смерть от сердечнососудистых причин, нелетальный инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода) - 1,3 по сравнению с 0,3 случаев на 100 пациенто-лет. Согласно объединенным данным клинических исследованиях III фазы (исследования APEX , FACT и CONFIRMS) частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 0,7 в сравнении с частотой 0,6 случаев на 100 пациенто-лет.   В рамках долгосрочных широкомасштабных исследований частота сердечнососудистых нарушений ГСААТ составила 1,2 и 0,6 случаев на 100 пациенто-лет для фебуксостата и аллопуринола, соответственно. Различия не были статистически достоверны, причинно-следственная связь между указанными нарушениями и приемом фебуксостата не была установлена. В качестве факторов риска развития указанных событий у пациентов было установлено наличие в

анамнезе следующих состояний: атеросклероз и/или инфаркт миокарда, или застойная сердечная недостаточность.   Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском развития синдрома распада опухоли   У пациентов, получающих цитостатическую терапию гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного, применение препарата Аденурик® при наличии показаний должно проводится под наблюдением кардиолога.   Заболевания печени   Согласно объединенным данным клинических исследований III фазы при применении фебуксостата у 5 % пациентов отмечались нарушения функции печени легкой степени тяжести.   Перед назначением препарата Аденурик® рекомендуется провести оценку функции печени, а при наличии показаний - так же во время применения.   Заболевания щитовидной железы   В расширенных долгосрочных открытых исследованиях при длительном применении фебуксостата у 5,5% пациентов отмечалось повышение концентрации тиреотропного гормона (>5,5 мкМЕ/мл), в связи, с чем пациентам с нарушением функции щитовидной железы препарат Аденурик® следует назначать с осторожностью.   Препарат Аденурик® содержит лактозу, поэтому его применение у пациентов с дефицитом лактазы, наследственной непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.   Влияние на способность к управлению автотранспортными средствами и управлению механизмами   При приеме препарата Аденурик® возможно появление сонливости, головокружения, парестезии и нечеткости зрения, и, как следствие, снижение реакции и способности к концентрации внимания, поэтому во время применения препарата Аденурик® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте! Срок годности - 3 года.