

## РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ, ПЕРЕДБАЧЕНИХ ПЛАНОМ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ, АСОЦІЙОВАНИМИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ АДЕНУРІК® 80 МГ, АДЕНУРІК® 120 МГ

(МНН:ФЕБУКСОСТАТ)

### II. РИЗИКИ, АСОЦІЙОВАНІ З ЦИМ ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ ТА ЗАХОДИ ДЛЯ МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ТАКИХ РИЗИКІВ

Інформація щодо важливих ризиків, асоційованих із препаратом Аденурік, заходів для мінімізації цих ризиків та досліджень, запропонованих для точнішої оцінки ризиків, наведена нижче.

Заходи для мінімізації ідентифікованих ризиків, асоційованих із застосуванням лікарських засобів, можуть бути:

- Специфічна інформація, така, як застереження, попередження, поради із належного застосування, наведена у листку-вкладці та Короткій характеристиці лікарського засобу\*(\*та Інструкції для медичного застосування), призначена для пацієнтів та спеціалістів-медиків;
- Важливі поради, наведені на упаковці лікарського засобу;
- Схвалений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обрана таким чином, аби гарантувати правильність застосування лікарського засобу;
- Статус відпуску лікарського засобу, спосіб, в який лікарський засіб потрапляє до пацієнтів (тобто за рецептом або без рецепта) може допомогти мінімізувати ризики;

Разом такі заходи складають *стандартні заходи з мінімізації ризиків*.

На додаток до цих заходів здійснюють постійний збір інформації щодо небажаних реакцій та її регулярний аналіз, включно з оцінкою в РОЗБ, що забезпечує можливість втілення, при необхідності, негайних заходів. Такі заходи складають *стандартні заходи в межах фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, що може впливати на безпеку застосування препарату Аденурік, ще не отримана, про це вказано у розділі «відсутня інформація» нижче.

#### II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками, асоційованими з препаратом Аденурік, є ризики, в зв'язку з якими необхідні спеціальні заходи з управління ризиками, для отримання подальшої інформації або мінімізації такого ризику. Важливі ризики розподіляють на ідентифіковані та потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, зв'язок яких із застосуванням препарату Аденурік є доведеним. Потенційними ризиками є проблеми, причинно-наслідковий зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу є можливим згідно з наявними даними, але фактично такий зв'язок не підтверджений, і необхідна подальша оцінка. Відсутньою інформацією є інформація щодо безпеки лікарського засобу, наразі ще не отримана, і яку слід зібрати.

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	- Серйозні шкірні реакції / реакції підвищеної чутливості - Гострий некроз скелетних м'язів - Лікарські взаємодії з азатиоприном або меркаптопурином - Явища з боку серцево-судинної системи
Важливі потенційні ризики	- Явища з боку печінки - Явища з боку нирок - Явища з боку нервової та психічної системи - Явища з боку системи кровотворення / кровотечі - Явища з боку щитоподібної залози - Застосування не за інструкцією в терапії дітей та підлітків (в зв'язку із синдромом лізису пухлини)
Відсутня інформація	Відсутній досвід щодо: - Застосування в терапії дітей та підлітків - Застосування в терапії пацієнтів із значним підвищенням швидкості утворення уратів у сироватці крові (як при синдромі Леша-Найхана) - Застосування після трансплантації органу - Застосування в терапії пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю - Застосування в період вагітності та лактації - Застосування не за інструкцією в терапії пацієнтів з солідними пухлинами (в зв'язку із синдромом лізису пухлини) - Взаємодія зі стандартними лікарськими засобами, застосовуваними в зв'язку зі злоякісними хворобами крові (в зв'язку із синдромом лізису

	<p>пухлини) Обмежений досвід: - Застосування в терапії пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю - Застосування в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості</p>
--	--

## П.Б Резюме важливих ризиків

<b>Важливий ідентифікований ризик: Серйозні шкірні реакції / реакції підвищеної чутливості</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Потенційна можливість серйозних шкірних реакцій / реакцій підвищеної чутливості (алергічні реакції) при прийомі фебуксостату була відома вже на час реєстрації засобу, оскільки було відомо, що інші лікарські засоби, що застосовуються для зниження рівня сечової кислоти (інгібітор ксантиноксидази, алопуринол), викликають подібні небажані реакції. Однак, серйозні шкірні реакції / реакції підвищеної чутливості (алергічні реакції), пов'язані з лікуванням, у клінічних дослідженнях не спостерігались, отже, спочатку ризик класифікували, як потенційний. Однак, вже на перших етапах післяреєстраційного періоду було отримано повідомлення про випадки серйозних шкірних реакцій / реакцій підвищеної чутливості, що мали причинно-наслідковий зв'язок із отриманням фебуксостату, отже, було змінено класифікацію цього ризику на ідентифікований ризик. У частини пацієнтів з серйозними шкірними реакціями / реакціями підвищеної чутливості (алергічними реакціями) на фебуксостат в анамнезі були наявні подібні реакції на алопуринол та / або ниркова недостатність. Оскільки фебуксостат є препаратом вибору для таких пацієнтів, неможливо сказати напевно, чи є реакції підвищеної чутливості на алопуринол та / або ниркова недостатність реальними факторами ризику розвитку серйозної шкірної реакції / реакції підвищеної чутливості на фебуксостат, чи вони зумовлені великою кількістю пацієнтів, які отримують фебуксостат через відсутність терапевтичних альтернатив.
Фактори ризику та групи ризику	Чи є попередня реакція підвищеної чутливості (алергічна реакція) на алопуринол та / або ниркова недостатність реальними факторами ризику розвитку серйозної шкірної реакції (алергічної реакції) / реакції підвищеної чутливості на фебуксостат, наразі невідомо. Фактично, такі пацієнти є першими кандидатами для отримання фебуксостату, через попередню реакцію на алопуринол та / або необхідність обмеження дози алопуринолу в терапії пацієнтів з нирковою недостатністю, внаслідок чого відсутній оптимальний контроль вмісту сечової кислоти у сироватці крові. З урахуванням цього можна припустити, що відносна велика кількість пацієнтів з реакцією підвищеної чутливості на алопуринол та / або нирковою недостатністю отримуватимуть фебуксостат.
Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.4 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Особливості застосування.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.

<b>Важливий ідентифікований ризик: Тяжке ураження скелетних м'язів (гострий некроз скелетних м'язів)</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Явища тяжкого ушкодження скелетних м'язів (гострий некроз скелетних м'язів) у клінічних дослідженнях не спостерігали, втім, оскільки в деяких випадках, повідомлення про які було отримано протягом післяреєстраційного періоду, роль інших підозрюваних лікарських засобів / одночасно застосовуваних лікарських засобів, була оцінена, як ймовірна, в інших випадках зв'язок із фебуксостатом також є можливим. З урахуванням цього цей термін було включено по Розділу 4.8* Короткої характеристики лікарського засобу (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.), а також, через тяжкість цього ризику, цю проблему безпеки було класифіковано, як важливий ідентифікований ризик.
Фактори ризику та групи ризику	Окрім чоловічої статі, способу життя, прийому вищезазначених лікарських засобів (наприклад, статинів та колхіцину), іншим фактором ризику є ниркова недостатність (яка також є ускладненням гострого некрозу скелетних м'язів). Ниркова недостатність була наявна раніше в частині випадків, інформація про які була отримана протягом післяреєстраційного періоду.
Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику:

мінімізації ризику	Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
--------------------	--

<b>Важливий ідентифікований ризик: Одночасне застосування з певними імуносупресантами, а саме, азатіоприном або меркаптопурином (Лікарські взаємодії з азатіоприном або меркаптопурином)</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	З урахуванням механізму дії інгібування ксантиноксидази, одночасне застосування фебуксостату з азатіоприном або меркаптопурином не рекомендоване. Хоча можливість ненавмисного одночасного застосування є дуже малою, оскільки ці лікарські засоби застосовують в терапії різних популяцій пацієнтів, потенційні наслідки, включно з нейтропенією, можуть бути тяжкими або загрозливими для життя. З урахуванням результатів доклінічного дослідження було проведено аналіз для прогнозування належного зменшення дози при одночасному медичному застосуванні азатіоприну / меркаптопурину та фебуксостату; дослідження для оцінки фармакокінетичного профілю 6- меркаптопурину після одночасного прийому двох доз фебуксостату та азатіоприну здоровими учасниками було завершено.
Фактори ризику та групи ризику	До популяцій з ризиком такої взаємодії належать пацієнти, яким показана терапія із застосуванням азатіоприну, ними є пацієнти із запальним захворюванням кишечника (хвороба Крона та виразковий коліт), еритематозним вовчаком та пацієнти після трансплантації органу.
Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.4 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Особливості застосування.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.5 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.3 та відповідний розділ листка-вкладки. Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.

<b>Важливий ідентифікований ризик: Явища з боку серцево-судинної системи</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	У пацієнтів з подагрою можливі численні супутні порушення з боку серцево-судинної системи, отже наявність явищ з боку серцево-судинної системи є очікуваною у пацієнтів при отриманні фебуксостату, внаслідок чого виявлення специфічних явищ з боку серцево-судинної системи, пов'язаних з терапією є важким. На додаток, у дослідженнях, проведених перед реєстрацією лікарського засобу, кількість явищ з боку серцево-судинної системи (за класифікацією АРТС, була більшою, ніж при застосуванні алопуринолу. З урахуванням цього було проведено два клінічні дослідження (CARES - TMX-67_301 в США та FAST в ЄС), для специфічної оцінки цієї проблеми, кількість явищ з боку серцево-судинної системи (АРТС) при отриманні фебуксостату вірогідно не відрізнялась від такої у пацієнтів, які отримували алопуринол. На відміну від попереднього дослідження CARES (TMX-67_301), в дослідженні FAST не був виявлений сигнал щодо більшої смертності внаслідок будь-яких причин чи серцево-судинних явищ в групі прийому фебуксостату. На додаток, були відсутні неочікувані сигнали про цю проблему, також явним був більший вплив фебуксостату на зниження вмісту сечової кислоти. Важливо, що зростання ризику небажаних явищ з боку серцево-судинної системи виявлено не було ані для всієї популяції для оцінки безпеки, ані для підгрупи пацієнтів з інфарктом міокарду (ІМ), інсультом чи гострим коронарним синдромом (ГКС) (33,4%) в анамнезі, характеристики пацієнтів були дуже подібними до таких пацієнтів, включених до дослідження CARES.
Фактори ризику та групи ризику	В клінічних дослідженнях специфічні явища з боку серцево-судинної системи, асоційовані із застосуванням фебуксостату, ідентифіковані не були. Згідно з даними цих досліджень, для пацієнтів з серцевою недостатністю та ішемічною хворобою серця ризик розвитку явищ з боку серцево-судинної системи (АРТС) був вищим. В дослідженні, проведеному після реєстрації препарату, TMX-67_301 (CARES), для пацієнтів з подагрою та наявністю серйозного серцево-судинного захворювання в анамнезі, ризик смерті від усіх причин та

	<p>смерті, викликаній серцево-судинним порушенням, в групі прийому фебуксостату був вищим, ніж в групі аллопуринолу. До дослідження FAST було включено пацієнтів з клінічно діагностовано хронічною гіперурикемією, у яких накопичення уратів вже почалось. Навіть за умови того, що в дослідженні FAST не була виявлена різниця за частотою випадків смерті внаслідок серцево-судинних порушень та смерті внаслідок усіх причин при прийомі фебуксостату, беручи до уваги результати дослідження CARES, власник реєстраційного посвідчення вважає, що необхідна обережність при застосуванні фебуксостату в терапії пацієнтів з серйозним серцево-судинним захворюванням в анамнезі (інфаркт міокарду, інсульт чи нестабільна стенокардія).</p>
Заходи для мінімізації ризику	<p>Стандартні заходи для мінімізації ризику:</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.4 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Особливості застосування.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.1 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Фармакодинаміка» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий потенційний ризик: Явища з боку печінки</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	<p>Явища з боку печінки, а саме, підвищення показників за результатами функціональних проб печінки, належать до найчастіших явищ та небажаних реакцій в клінічній програмі досліджень фебуксостату.</p> <p>Зв'язок між подагрою та явищами з боку печінки може бути зумовлений такими факторами, як ожиріння, споживання алкоголю та метаболічні порушення (метаболічний синдром), пов'язані із захворюваннями печінки, та часто спостерігаються у пацієнтів з подагрою (Luk та співавт., 2005, Brunt та співавт., 2004). І дійсно, розповсюдженість хронічного гепатиту становить, приблизно, 5 – 20% у пацієнтів з подагрою (Keenan та співавт., 2011). Однак, ймовірно є наявність інших, більш специфічних механізмів такої асоціації, оскільки було встановлено, що гіперурикемія асоційована із збільшеним ризиком ушкодження печінки (неалкогольна жирова хвороба печінки, НЕАЖХП), незалежно від наявності інших факторів ризику, таких, як ожиріння або діабет (Lee та співавт., 2010, Kim та співавт., 2004). Частота НЕАЖХП, як було встановлено, є більшою у пацієнтів, які страждають на подагру (23,1%), ніж у пацієнтів без цього захворювання (10,9%) (Kuo та співавт., 2010).</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Специфічні фактори ризику явищ з боку печінки в клінічних дослідженнях ідентифіковані не були. У післяреєстраційний період, окрім дуже частих супутніх захворювань, асоційованих з подагрою (таких, як гіпертензія, хронічна хвороба нирок та діабет), спостерігали більш специфічні супутні порушення, пов'язані з явищами з боку печінки, такі, як хронічне споживання алкоголю та ниркова недостатність. Однак, оскільки кількість пацієнтів, які приймають фебуксостат, та хронічно споживають алкоголь або страждають на печінкову недостатність, є невідомою, виникають сумніви в тому, чи є ці порушення фактичними факторами ризику явищ з боку печінки. В дослідженні (Perez-Ruiz та співавт., 2013) було встановлено, що при прийомі пацієнтами з високим вмістом печінкових ферментів до початку лікування (79 пацієнтів) фебуксостату протягом 12 місяців подальше підвищення їхнього вмісту було відсутнє, проте було виявлене покращення лабораторних параметрів (вміст гама-глутаміл трансферази) через 3 та 6 місяців терапії.</p>
Заходи для мінімізації ризику	<p>Стандартні заходи для мінімізації ризику:</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Спосіб застосування та дози.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.4 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Особливості застосування.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p>

	<p>засобу.)</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.1 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Фармакодинаміка» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.</p>
--	---

<b>Важливий потенційний ризик: Явища з боку нирок</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	<p>Захворювання нирок належать до найважливіших супутніх захворювань при подагрі (фактично, подагра, як така, є захворюванням нирок, оскільки приблизно в 90% випадків зумовлена недостатнім виведенням нирками сечової кислоти), також нирки є одним з органів-мішеней серйозних шкірних реакцій / реакцій підвищеної чутливості до фебуксостату, а також ймовірним фактором ризику розвитку таких реакцій.</p> <p>Погіршення ниркових функцій є як важливим фактором ризику розвитку подагри, так і частим супутнім явищем у пацієнтів з цим захворюванням (Perez-Ruiz та співавт., 1999, Luk та співавт., 2005). Відомо, що гіперурикемія є наслідком недостатнього виведення нирками уратів в приблизно 90% випадків (Luk та співавт., 2005, Choi та співавт., 2005). Відповідно, стандартизована за віком частота подагри, згідно з даними опитування в США, проведеного за Національною програмою перевірки здоров'я та харчування в 2009 – 2010 році, становила 2,9% у осіб з нормальною ШКФ, та 24% у осіб з ШКФ &lt; 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> (Krishnan, 2012).</p> <p>Згідно з опублікованими даними досліджень, проведених з включенням пацієнтів з подагрою / гіперурикемією, порушення ниркових функцій певного ступеня тяжкості було виявлене у приблизно 33% пацієнтів (Akkasipla та співавт., 2004), хоча ниркова недостатність була виявлена рідше (1 – 17%) (Mikuls та співавт., 2005, Koh та співавт., 1998).</p> <p>Приблизно у 1% пацієнтів з подагрою наявний нефролітіаз в анамнезі (Mikuls та співавт., 2005), а камені в нирках виявлені у 10 – 40% пацієнтів з подагрою (Richette та співавт., 2010). Для пацієнтів з подагрою ризик розвитку ниркової недостатності термінальної стадії також є більшим, ніж для пацієнтів без подагри (коефіцієнти частоти: 1,73 у порівнянні з 0,41 на 1000 пацієнто-років, відповідно (Yu та співавт., 2012).</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Хоча подагру традиційно розглядають, як істотний ризик захворювання нирок (Nickeleit та співавт., 1997, Talbott та співавт., 1960), це ускладнення, як правило, зумовлене альтернативними факторами, такими, як вік, гіпертензія, захворювання судин та наявні раніше порушення з боку нирок (Nickeleit та співавт., 1997, Berger та співавт., 1975, Yu та співавт., 1982). Однак, високий вміст сечової кислоти та гіперурикемія також пов'язані з прогресуванням захворювання нирок (Kang та співавт., 2002; Kang та співавт., 2005), при тривалому прийомі НСПЗЗ (нестероїдних протизапальних засобів) можливе збільшення інтенсивності ушкодження нирок (Henry та співавт., 1997).</p> <p>В порівнянні з пацієнтами з подагрою без хронічного захворювання нирок, пацієнти з подагрою та хронічним захворюванням нирок з більшою ймовірністю є особами старшого віку, жінками, з більшою кількістю супутніх захворювань, також з більшою ймовірністю вони приймають алопуринол (Fuldeoge та співавт., 2011).</p> <p>Частими супутніми захворюваннями у пацієнтів, у яких виникали явища з боку нирок у післяреєстраційному періоді, були артеріальна гіпертензія, хронічне захворювання нирок (ХЗН), інші деталі не вказані, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність. Оскільки ці захворювання часто спостерігаються в популяції пацієнтів з подагрою, їх не можна класифікувати, як специфічні фактори ризику розвитку явищ з боку нирок.</p>
Заходи для мінімізації ризику	<p>Стандартні заходи для мінімізації ризику:</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Спосіб застосування та дози.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Фармакокінетика» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.)</p>

	Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
--	---

<b>Важливий потенційний ризик: Явища з боку нервової та психічної системи</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	В програмі клінічної розробки спостерігались окремі випадки. В цілому, нейрологічні порушення, асоційовані з подагрою, є нечастими. Відомо, що гіперурикемія асоціюється із зростанням ризику розвитку деменції (Ruggiero та співавт., 2009). Фактично, зниження когнітивних функцій при гіперурикемії зумовлене ішемією головного мозку (Vannorsdal та співавт., 2008). Порушення когнітивних функцій та поведінкові порушення також є характерними при генетичному дефекті (синдром Леша-Найхана), асоційованому і з гіперурикемією. Іншими важливими аспектами, які слід враховувати, є спосіб життя пацієнтів, які страждають на подагру, оскільки надлишкове споживання алкоголю також сприяє розвитку порушень з боку психіатричної системи.
Фактори ризику та групи ризику	Специфічні групи ризику або фактори ризику нейрологічних явищ ідентифіковані не були. Для пацієнтів, які надлишково споживають алкоголь, ризик порушень з боку психіатричної системи також збільшений. Супутніми захворюваннями у пацієнтів, у яких виникали нейрологічні явища в післярестраційному періоді, були артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, діабет, гіперхолістеринемія або гіперліпідемія, інші хвороби серця (включно з фібриляцією передсердь). Оскільки ці захворювання часто спостерігаються в популяції пацієнтів з подагрою, їх не можна класифікувати, як специфічні фактори ризику розвитку нейрологічних явищ.
Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.

<b>Важливий потенційний ризик: Явища з боку системи кровотворення / кровотечі</b>	
Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	При проведенні програми клінічної розробки було отримано кілька повідомлень. Порушення з боку системи кровотворення / гемостазу традиційно не вважаються пов'язаними з гіперурикемією, хоча порушення ниркових функцій є важливим супутнім захворюванням у пацієнтів, що страждають на подагру, може бути фактором ризику таких порушень. Анемію було ідентифіковано, як супутнє захворювання, у приблизно 2% пацієнтів з подагрою (Primatesta та співавт., 2011). Важливо зазначити, що окрім того, що порушення з боку системи кровотворення / кровотечі є побічними явищами при прийомі таких лікарських засобів проти подагри, як алопуринол та колхіцин, вони часто спостерігаються при прийомі антикоагулянтів, які призначають великій кількості пацієнтів з подагрою, яка є ризиком тромбозу, таких, як ацетилсаліцилова кислота, клопидогрель або варфарин.
Фактори ризику та групи ризику	Найчастішими супутніми захворюваннями у пацієнтів, у яких виникали порушення з боку системи кровотворення / кровотечі в післярестраційному періоді при прийомі фебуксостату, були артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, інші хвороби серця (включно з фібриляцією передсердь), діабет, злоякісні захворювання або гіперплазії, ішемічні захворювання серця, гіперхолістеринемія або гіперліпідемія, серцева недостатність, алергія на алопуринол, збільшення маси тіла. Окрім добре відомих супутніх захворювань при подагрі, виявлено групу пацієнтів, а саме, пацієнтів із злоякісними захворюваннями або гіперплазією та нестерпністю до алопуринолу, у яких можливі порушення з боку системи кровотворення / кровотечі в період проведення терапії із застосуванням фебуксостату. Фактично, велика кількість пацієнтів із злоякісними захворюваннями або гіперплазією в анамнезі, отримувала колхіцин або варфарин або флуїндолін, отже, не можна виключити, що ці лікарські засоби можуть викликати порушення з боку системи кровотворення / кровотечі.
Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Додаткові заходи для мінімізації ризику:

	Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
--	---

**Важливий потенційний ризик: Явища з боку щитоподібної залози**

Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	В доклінічних дослідженнях було виявлено пошкодження щитоподібної залози у щурів при введенні фебуксостату токсичними дозами (дуже високими). Окремі випадки змін показників лабораторних аналізів (збільшення вмісту ТСГ) було виявлено в програмі клінічної розробки. Вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення частоти випадків гіпотиреозу було виявлено у пацієнтів з подагрою, частота становила від 25% до 40% у жінок та від 12% до 15% у чоловіків (Erickson та співавт., 1994). У пацієнтів з гіпотиреозом вірогідно збільшена частота випадків гіперурикемії та подагри у порівнянні з показниками для загального населення. Хоча вірогідне збільшення частоти подагри у пацієнтів з гіпертиреозом виявлене не було, є повідомлення про вірогідне збільшення частоти випадків гіперурикемії (Giordano та співавт., 2001).
Фактори ризику та групи ризику	Явища з боку щитоподібної залози можуть бути пов'язаними з дозою прийому фебуксостату, але механізм, який зумовлює вплив фебуксостату на явища з боку щитоподібної залози, ідентифікований не був. В дослідженні, проведеному за участі 68 пацієнтів з нормальними функціями щитоподібної залози (Perez-Ruiz та співавт., 2012), вміст ТСГ вимірювали до початку прийому фебуксостату та після 6 місяців терапії. Виявлена незалежна асоціація рівня ТСГ після 6 місяців терапії з вмістом ТСГ до початку терапії та дозою фебуксостату протягом 6 місяців терапії. Є повідомлення про значну поширеність погіршення функцій щитоподібної залози (гіпотиреоз) у пацієнтів, які страждають на подагру, частота становила від 25% до 40% у жінок та від 12% до 15% у чоловіків (Erickson та співавт., 1994).
Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.4 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Особливості застосування.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.1 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Фармакодинаміка.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.

**Важливий потенційний ризик: Застосування не за інструкцією в педіатричній популяції (в зв'язку із синдромом лізису пухлини)**

Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	В минулому дослідження результатів застосування фебуксостату в терапії дітей не проводили (наразі проводиться одне дослідження). На додаток, відсутні лікарські форми, призначені для застосування в терапії молодих пацієнтів.
Фактори ризику та групи ризику	Для дітей із злоякісними захворюваннями та ризиком розвитку синдрому лізису пухлин, існує ризик застосування не за інструкцією.
Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.1 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Показання.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Спосіб застосування та дози.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.

**Відсутня інформація – Відсутній досвід: Застосування в терапії дітей та підлітків**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику:
-------------------------------	---

мінімізації ризику	Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Спосіб застосування та дози.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
--------------------	---

**Відсутня інформація – Відсутній досвід: Застосування в терапії пацієнтів із значним підвищенням швидкості утворення уратів у сироватці крові (як при синдромі Леша-Найхана)**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.4 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Особливості застосування.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
-------------------------------	---

**Відсутня інформація – Відсутній досвід: Застосування в терапії пацієнтів після трансплантації органу**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.4 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Особливості застосування.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
-------------------------------	---

**Відсутня інформація – Відсутній досвід: Застосування в терапії пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Спосіб застосування та дози.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Фармакокінетика» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
-------------------------------	---

**Відсутня інформація – Відсутній досвід: Застосування у період вагітності та лактації**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.6 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
-------------------------------	--

**Відсутня інформація – Відсутній досвід: Застосування не за інструкцією в терапії пацієнтів з солідними пухлинами (в зв'язку із синдромом лізису пухлини)**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Відсутні. Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
-------------------------------	---

**Відсутня інформація – Відсутній досвід: Взаємодія зі стандартними лікарськими засобами, застосовуваними в зв'язку зі злоякісними хворобами крові (в зв'язку із синдромом лізису пухлини)**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.8 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Побічні реакції.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. )
-------------------------------	---



	Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
--	---

**Відсутня інформація – Обмежений досвід: Застосування в терапії пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Спосіб застосування та дози.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Фармакокінетика» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
-------------------------------	---

**Відсутня інформація – Обмежений досвід: Застосування в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості**

Заходи для мінімізації ризику	Стандартні заходи для мінімізації ризику: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Спосіб застосування та дози.» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 5.2 та відповідний розділ листка-вкладки*. (*Розділ «Фармакокінетика» в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ) Додаткові заходи для мінімізації ризику: Додаткові заходи для мінімізації ризику відсутні.
-------------------------------	---

**II.B План розробки протягом післяреєстраційного періоду**

*II.C.1 Дослідження, які є умовою надання реєстраційного посвідчення*

Відсутні дослідження, проведення яких є умовою надання реєстраційного посвідчення, або проведення яких є специфічним зобов'язанням щодо препарату Аденурік.

*II.C.2 Інші дослідження, проведення яких передбачено планом післяреєстраційної розробки*

Необхідність проведення досліджень препарату Аденурік відсутня.