

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЛИКВЕСТИЯ
(LIQUESTIA)

Состав:

действующее вещество: фебуксостат;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит фебуксостата 80 мг или 120 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, натрия лаурилсульфат, натрия кроскармеллоза, лактоза безводная, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

пленочная оболочка: спирт поливиниловый (Е 1203), титана диоксид (Е 171), макрогол 3350 (Е 1521), тальк (Е 553b), железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг: таблетки продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до желтого цвета, с тиснением «80» на одной стороне и гладкие на другой;

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 120 мг: таблетки продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до желтого цвета, с тиснением «120» на одной стороне и гладкие на другой.

Фармакотерапевтическая группа.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у человека и образуется во время такой реакции: гипоксантин → ксантин → мочевая кислота. Ксантиноксидаза является катализатором обоих этапов этой реакции. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола, 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 наномоля. Было показано, что фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. В терапевтических концентрациях фебуксостат не влияет на другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, таких как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза, или пуриннуклеозидфосфорилаза.

Клиническая эффективность и безопасность.

Подагра

Эффективность фебуксостата была подтверждена в фазе III трех основных исследований (два основных исследования APEX и FACT и дополнительное исследование CONFIRMS, описанные ниже), которые включали 4101 пациента с гиперурикемией и подагрой. В каждом из этих основных исследований фазы III фебуксостат более эффективно снижал сывороточную концентрацию мочевой кислоты и поддерживал ее на должном уровне по сравнению с аллопуринолом. Первичной конечной точкой эффективности в исследованиях APEX и FACT 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 III, результаты которого стали доступны после первой регистрации фебуксостата, первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке не превышала 6,0 мг/дл на момент последнего визита. В эти исследования не включали пациентов, перенесших трансплантацию органов (см. раздел «Особенности применения»).

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

Исследование APEX показало статистически достоверное преимущество обоих режимов лечения: фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки и фебуксостат 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).

Исследование FACT: исследование эффективности фебуксостата с аллопуринол-контролем (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) фазы III было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым продолжительностью 52 недели. Всего были рандомизированы 760 пациентов: фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки (n = 256), фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки (n = 251) и аллопуринол 300 мг 1 раз в сутки (n = 253).

Исследование FACT показало статистически достоверное преимущество обоих режимов - фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки и фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки, по сравнению с аллопуринолом в обычной дозе 300 мг в уменьшении и поддержании 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) во время трех последних ежемесячных визитов

Исследование	фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки	фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	Аллопуринол 300/100 мг 1 раз в сутки ¹
APEX (28 недель)	48 %* (n=262)	65 %*, # (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52 недели)	53 %* (n=255)	62 %* (n=250)	21 % (n=251)
Объединенные результаты	51 %* (n=517)	63 %*, # (n=519)	22 % (n=519)
¹ результаты среди пациентов, которые получали 100 мг 1 раз в сутки (n = 10: пациенты с исходной сывороточной концентрацией креатинина $> 1,5$ мг/дл и $\leq 2,0$ 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			

Способность фебуксостата быстро уменьшать сывороточную концентрацию мочевой кислоты была быстрой и длительной. Уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке $< 6,0$ мг/дл (357 мкмоль/л) отмечалось уже на второй неделе исследования и сохранялось в дальнейшем в течение лечения.

Исследование CONFIRMS: исследование CONFIRMS было рандомизированным, контролируемым исследованием фазы III, продолжительностью 26 недель, которое проводилось для оценки безопасности и эффективности фебуксостата в дозах 40 мг и 80 мг по сравнению с аллопурином в дозах 300 мг и 200 мг для пациентов с подагрой и гиперурикемией. Всего были рандомизированы 2269 пациентов: фебуксостат 40 мг 1 раз в сутки ($n = 757$), фебуксостат 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 от легкой до умеренной 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 составила 45 % для фебуксостата 40 мг, 67 % – для фебуксостата 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, рандомизированных в группу аллопуринола, дозу препарата уменьшали до 100 мг 1 раз в сутки. Первичная конечная точка эффективности была достигнута в группах приема фебуксостата у 44 % пациентов (80 мг 1 раз в сутки), у 45 % (120 мг 1 раз в сутки) и у 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 сывороточной концентрации 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 нарушениями функции почек с помощью исследования CONFIRMS, показал, что фебуксостат был значительно эффективнее: уровень мочевой кислоты в сыворотке снижался $< 6,0$ мг/дл по сравнению с аллопурином 300 мг/200 мг у пациентов с подагрой и нарушением функции почек от легкой до средней степени (65 % испытуемых).

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

Исходная сывороточная концентрация мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл отмечалась примерно у 40 % пациентов (комбинированные исследования APEx и FACT). Среди этих пациентов первичная конечная точка эффективности (сывороточная концентрация мочевой кислоты менее 6 мг/дл в последние 3 визита) была достигнута в подгруппах фебуксостата: у 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 (с сывороточной концентрацией мочевой кислоты $< 6,0$ мг/дл в последний визит), в группе пациентов с исходной сывороточной концентрацией мочевой кислоты ≥ 10 мг/дл, которые получали фебуксостат 40 мг 1 раз в сутки, составила 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 пациентов из терапевтической группы фебуксостата 120 мг (36 %), которые нуждались в терапии приступов подагры, сравнивали с пациентами, которым применяли фебуксостат 80 мг (28 %), аллопуринол 300 мг (23 %) или плацебо (20 %). Частота приступов была выше после профилактического периода и со временем постепенно снижалась. От 46 % до 55 % пациентам проводили лечение приступов подагры с 8 недели и с 28 недели. Приступы подагры,

возникшие в течение последних 4-х недель испытаний (24-28 недели), наблюдали 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 фебуксостата 120 мг (36 %), которые нуждались в терапии приступов подагры, сравнивалась с обеими терапевтическими группами, применяли фебуксостат 80 мг (22 %) или аллопуринол 300 мг (21 %). В течение 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 неделе).

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, которые применяли фебуксостат 80 мг и 40 мг, не отмечалось.

Долгосрочные расширенные открытые исследования

Исследование EXCEL (C02-021): исследование EXCEL было трехлетним, открытым, мультицентровым, рандомизированным, расширенным, аллопуринол-контролируемым исследованием безопасности фазы III, которое проводили для оценки безопасности с участием пациентов, прошедших основные исследования фазы III (APEx или FACT). Всего в исследование было включено 1086 пациентов, которые принимали: фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки ($n = 649$), фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки ($n = 292$) или 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 у которых при трехкратном последовательном измерении составляли $> 6,0$ мг/дл, были исключены из исследования.

Уровни сывороточной концентрации мочевой кислоты с течением времени не изменились (например, у 91 % и 93 % пациентов, которые сначала применяли фебуксостат в дозах соответственно 80 мг и 120 мг, уровни сывороточной концентрации мочевой кислоты составляли менее 6,0 мг/дл на 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 у 96 % пациентов необходимость в лечении приступов отсутствует).

У 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 тофуса от начала до последнего визита.

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

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

В фазе III клинических исследований у пациентов, получавших фебуксостат, наблюдались незначительные изменения печеночных показателей (5,0 %). Частота данных изменений была

сходна с таковой для 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 ($> 5,5$ мКМЕ/мл) (см. раздел «Особенности применения»).

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Эффективность и безопасность применения фебуксостата для профилактики и лечения при СЛО оценивали в исследовании FLORENCE (FLO-01). Фебуксостат продемонстрировал лучшее 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 фебуксостата 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 расбуриказе. 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.

В исследование было включено 346 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, которые получали химиотерапию и имели среднюю/высокую степень риска развития СЛО. Среднее значение AUC sUA₁₋₈ (мг $\times$ ч/дл) было значительно ниже при приеме фебуксостата ($514,0 \pm 225,71$ по сравнению с $708,0 \pm 234,42$; среднее наименьших квадратов для разницы: $-196,794$ [95 % доверительного интервала: $-238,600$; $-154,988$]; $p < 0,0001$). Кроме того, средний сывороточный уровень мочевой кислоты был значительно ниже при применении фебуксостата, начиная с первых 24 часов лечения и в любой последующий момент времени. Статистически значимых различий по средним содержаниям сывороточного креатинина (%) между фебуксостатом 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 СЛО не было (8,1 % и 9,2 % для фебуксостата 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 фебуксостата 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, составила 67,6 % по сравнению с 64,7 % и 6,4 % по сравнению с 6,4 % для фебуксостата и аллопуринола соответственно. В исследовании FLORENCE фебуксостат продемонстрировал наилучшее и более быстрое действие по снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке по сравнению с аллопуринолом. Данные для сравнения фебуксостата и расбуриказы в настоящее время отсутствуют. Эффективность и безопасность фебуксостата не установлены для пациентов с острым тяжелым СЛО, например для пациентов, у которых другие виды терапии для снижения уратов не действуют.

Фармакокинетика.

У здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) и площадь под кривой (AUC) увеличивались пропорционально дозе после однократного и многократного применения фебуксостата 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 фебуксостата не отмечалось. Предполагаемый средний терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) фебуксостата составлял примерно 5-8 часов. Был проведен популяционный анализ фармакокинетики/фармакодинамики по данным, полученным с участием 211 пациентов с гиперурикемией и подагрой, которые применяли фебуксостат в дозах 40-240 мг 1 раз в сутки. В целом полученные значения фармакокинетических параметров были сходны с таковыми у здоровых добровольцев, что является хорошей моделью для оценки фармакокинетики/фармакодинамики препарата у пациентов с подагрой.

Всасывание. 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 фебуксостата перорально в дозах 80 мг или 120 мг 1 раз в сутки $C_{\max}$ соответственно составляет 2,8-3,2 мкг/мл и 5,0-5,3 мкг/мл. Абсолютную биодоступность таблеток фебуксостата 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 $C_{\max}$ 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 плазме крови (при многократном применении в дозе 80 мг). Таким образом фебуксостат можно применять независимо от приема пищи.

Распределение. Предполагаемый объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) для фебуксостата меняется от 29 до 75 л после перорального применения в дозе 10-300 мг. Степень связывания с белками плазмы крови (главным образом с альбумином) составляет 99,2 % и не изменяется при повышении дозы от 80 мг до 120 мг. Для активных метаболитов фебуксостата 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 описано 4 фармакологически активных гидроксильных метаболитов фебуксостату, 3 из них были обнаружены у человека в плазме крови. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что эти окисленные метаболиты образуются преимущественно под действием CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9, тогда как фебуксостата глюкуронид образуется главным образом под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1, 1A8, 1A9.

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

Почечная недостаточность.

При многократном применении фебуксостата в дозе 80 мг не было отмечено изменений $C_{\max}$ фебуксостата у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Средняя общая AUC фебуксостата увеличивалась примерно в 1,8 раза от 7,5 мкг x час/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 13,2 мкг x 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 фебуксостата в дозе 80 мг не было отмечено существенных изменений $C_{\max}$ и AUC фебуксостата и его метаболитов у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлда-Пью) и умеренной (класс В по шкале Чайлда-Пью) печеночной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Исследование лекарственного средства у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) не проводилось.

Возраст.

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

Пол.

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

Клинические характеристики.

Показания.

Ликвестия 80 мг и Ликвестия 120 мг

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.

Ликвестия 120 мг

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

Препарат Ликвестия показан взрослым пациентам

Противопоказания.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Меркаптопурин/азатиоприн.

В соответствии с механизмом своего действия фебуксостат подавляет ксантиноксидазу, поэтому одновременное применение не рекомендуется. Угнетение ксантиноксидазы может приводить к повышению концентрации обоих препаратов в плазме крови, что может вызвать токсическую реакцию. Исследование взаимодействия фебуксостата с препаратами, которые метаболизируются ксантиноксидазой не проводилось.

Исследование взаимодействия фебуксостата при цитотоксической химиотерапии не проводилось. В ходе исследования у пациентов с СЛО с несколькими режимами химиотерапии назначался фебуксостат в дозе 120 мг, включая моноклональные антитела. Однако во время этого исследования лекарственный препарат-лекарственный препарат и лекарственный препарат-заболевание не исследовались. Поэтому возможные взаимодействия с любыми цитотоксическими препаратами, которые совместно назначаются, исключать нельзя.

Розиглитазон/субстраты CYP2C8.

Фебуксостат является слабым ингибитором CYP2C8 *in vitro*. В ходе исследования у здоровых добровольцев, параллельное введение 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки и однократной дозы розиглитазона 4 мг не влияло на фармакокинетику розиглитазона и его метаболита N-дезметилроzigлитазону, что демонстрирует, что фебуксостат не угнетает CYP2C8 фермент *in vivo*. Таким образом, одновременное введение фебуксостата и розиглитазона или других CYP2C8 субстратов не требует коррекции дозы этих препаратов.

Теofilлин.

Проведено исследование взаимодействия фебуксостата с участием здоровых добровольцев для оценки влияния угнетения ксантиноксидазы на увеличение уровня теофиллина в циркулирующей крови, наблюдавшееся с другими ингибиторами ксантиноксидазы. Результаты показали, что одновременное применение фебуксостата в дозе 80 мг и теофиллина в дозе 400 мг не показало никаких фармакокинетических взаимодействий или влияния на безопасность теофиллина. Таким образом, фебуксостат в дозе 80 мг может применяться одновременно с теофилином без особых предосторожностей. Данных относительно дозы фебуксостата 120 мг нет.

Напроксен и другие ингибиторы глюкуронизации.

Метаболизм фебуксостата зависит от активности фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Лекарственные средства, подавляющие процесс глюкуронизации, например нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и пробенецид, теоретически могут изменять выведение фебуксостата. У здоровых добровольцев при одновременном применении фебуксостата и напроксена по 250 мг 2 раза в сутки наблюдалось усиление действия фебуксостата (C_{max} составляет 28 %, AUC – 41 %, $t_{1/2}$ (период полувыведения) – 26 %). В ходе клинических исследований применение 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 УДФ-глюкуронилтрансферазы могут усиливать метаболизм и снижать эффективность фебуксостата. У пациентов, принимающих мощные индукторы глюкуронизации, рекомендуется контролировать уровень мочевой кислоты в плазме крови через 1-2 недели одновременной терапии. При отмене индуктора глюкуронизации возможно повышение уровня фебуксостата в плазме крови.

Колхицин/индометацин/гидрохлоротиазид/варфарин.

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

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

Одновременное применение фебуксостата с варфарином не требует изменения дозы последнего. Применение фебуксостата (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 VII.

Дезипрамин/субстраты CYP2D6.

По данным, полученным *in vitro*, фебуксостат является слабым ингибитором CYP2D6. В ходе исследований с участием здоровых добровольцев, получавших 120 мг фебуксостата 1 раз в сутки, наблюдалось увеличение AUC дезипрамина (субстрат CYP2D6) на 22 %, что свидетельствует о слабом угнетающем действии фебуксостата на фермент CYP2D6 *in vivo*.

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

Антацидные средства.

При одновременном применении с антацидами, содержащими магния гидроксид и алюминия гидроксид, отмечается задержка всасывания фебуксостата (примерно на 1 час) и уменьшение C_{max} на 32 %, однако AUC фебуксостата существенно не меняется, поэтому фебуксостат можно сочетать с применением антацидных средств.

Особенности применения.

Сердечно-сосудистые заболевания.

Лечение хронической гиперурикемии

Фебуксостат не рекомендуется применять пациентам с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью.

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

Профилактика и лечение гиперурикемии у пациентов с риском развития СЛЮ

Пациенты, подвергающиеся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском СЛЮ и применяющие препарат Ликвестия, при наличии клинических показаний находятся под наблюдением кардиолога.

Аллергия/гиперчувствительность на лекарственные средства.

В рамках постмаркетингового надзора были редкие сообщения о серьезных аллергических

реакциях/реакции гиперчувствительности, в том числе угрожающего для жизни синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и острых анафилактических реакций/шока. В большинстве случаев такие реакции наблюдались в течение первого месяца применения фебуксостату. У 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 относительно развития таких реакций. При появлении серьезных аллергических реакций/реакций гиперчувствительности, синдрома Стивенса-Джонсона в том числе, применение фебуксостата надо немедленно прекратить, поскольку раннее прекращение применения улучшает прогноз. Если у пациента имели место аллергическая реакция/реакция гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, и острые анафилактические реакции/шок, то повторное назначение фебуксостата противопоказано.

Обострение (приступ) 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 вследствие выхода уратов из депо. В начале лечения фебуксостатом рекомендуется назначить НПВС или колхицин на срок не менее 6 месяцев для профилактики приступов подагры.

При развитии приступа на фоне применения фебуксостата лечение продолжают. Одновременно проводят соответствующую индивидуальную терапию обострения подагры. При длительном применении фебуксостата 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 Леш-Нихана) возможно существенное увеличение абсолютной концентрации ксантинов в моче, сопровождающееся их отложением в мочевыводящих путях. Этого не наблюдалось в опорном клиническом исследовании фебуксостата при СЛЮ. Из-за ограниченности опыта применения фебуксостат не показан пациентам при синдроме Леш-Нихана.

Меркаптопурин/азатиоприн.

Фебуксостат не рекомендуется применять пациентам, которые одновременно получают меркаптопурин/азатиоприн.

Если комбинации нельзя избежать, состояние пациентов следует тщательно контролировать. Рекомендуется снижение дозы меркаптопурина или азатиоприна для избежания возможных гематологических эффектов.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органов.

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

Теофиллин.

Однократное одновременное применение фебуксостата 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 концентрации теофиллина в плазме крови. Данных относительно дозы фебуксостата 120 мг нет.

Заболевания печени.

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

Заболевания щитовидной железы.

У 5,5 % пациентов, получавших фебуксостат течение длительного времени, наблюдалось повышение ТТГ (> 5,5 мкМЕ/мл) при долгосрочных открытых расширенных исследованиях. Поэтому лекарственное средство следует с осторожностью назначать 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.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Ограниченный опыт применения фебуксостата во время беременности свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния препарата 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.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли фебуксостат в грудное молоко человека. 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 в дозе 48 мг/кг/сут не выявили зависимости побочных реакций от дозы. Действие препарата Ликвестия на репродуктивную функцию человека неизвестна.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Были сообщения о развитии сонливости, головокружения, парестезий и нарушении четкости зрения на фоне применения фебуксостата. Поэтому пациентам, которые применяют препарат Ликвестия, рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с другими механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в отсутствии вышеупомянутых побочных явлений препарата.

Способ применения и дозы.

Дозировка

Подагра.

Рекомендуемая доза препарата Ликвестия 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 препарата Ликвестия до 120 мг 1 раз в сутки. Эффект лекарственного средства определяется довольно быстро, что делает возможным повторное определение концентрации мочевой кислоты через 2 недели. Целью лечения является уменьшение концентрации мочевой кислоты и поддержание ее на уровне менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л).

Продолжительность профилактики приступов подагры составляет не менее 6 месяцев.

Синдром лизиса опухоли (СЛО).

Рекомендуемая доза препарата Ликвестия составляет 120 мг 1 раз в сутки перорально, независимо от приема пищи.

Применение препарата Ликвестия 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 оценкой.

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 применения лекарственного средства изучены недостаточно.

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность.

Исследование эффективности и безопасности фебуксостата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) не проводилось.

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

Синдром лизиса опухоли (СЛО). Из 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.

Ликвестия применяется перорально независимо от приема пищи.

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата Ликвестия детям до 18 лет не установлены. Данные по применению отсутствуют.

Передозировки.

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 до 300 мг) и в процессе постмаркетингового надзора у пациентов с подагрой были обострения (приступы) подагры, нарушения функции печени, понос, тошнота, головная боль, сыпь и отеки. Эти реакции были, в большинстве случаев, легкой и средней степени тяжести. Во время постмаркетингового надзора были сообщения о редких случаях серьезных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, некоторые из них сопровождались системными реакциями.

В таблице 2 указаны побочные реакции, которые возникают при применении фебуксостата 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 побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Таблица 2.

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

Со стороны крови и лимфатической системы	<u>Редко</u> Панцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз*
Со стороны иммунной системы	<u>Редко</u> Анафилактические реакции*, гиперчувствительность к препарату*
Со стороны эндокринной системы	<u>Нечасто</u> Повышение уровня тиреостимулирующего гормона крови
Со стороны органов зрения	<u>Редко</u> Затуманенное зрение
Со стороны питания и обмена	<u>Часто***</u>

веществ	Обострения (приступы) подагры <u>Нечасто</u> Сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела <u>Редко</u> Снижение массы тела, повышение аппетита, анорексия
Со стороны психики	<u>Нечасто</u> Снижение либидо, бессонница <u>Редко</u> Нервозность
Со стороны нервной системы и органов чувств	<u>Часто</u> Головная боль <u>Нечасто</u> Головокружение, парестезии, гемипарез, сонливость, изменение вкусового ощущения, гипестезия, ослабление обоняния
Со стороны органа слуха и лабиринта	<u>Редко</u> Шум в ушах
Со стороны сердечной системы	<u>Нечасто</u> Фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, отклонения от нормы на ЭКГ, блокада левой ножки пучка Гиса (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»), синусовая тахикардия (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»)
Со стороны сосудистой системы	<u>Нечасто</u> Артериальная гипертензия, приливы, приливы с ощущением жара, кровотечения (см. раздел «Синдром лизиса опухоли»)
Со стороны дыхательной системы	<u>Нечасто</u> Одышка, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель
Со стороны пищеварительной системы	<u>Часто</u> Диарея**, тошнота <u>Нечасто</u> Боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в желудке или кишечнике <u>Редко</u> Панкреатит, язвы в области рта
Со стороны печени и желчевыводящих путей	<u>Часто</u> Нарушение функции печени** <u>Нечасто</u> Желчекаменная болезнь <u>Редко</u> Гепатит, желтуха*, печеночная недостаточность*
Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани	<u>Часто</u> Высыпания (в том числе высыпания с более низкой частотой возникновения, см. ниже) <u>Нечасто</u> Дерматит, крапивница, зуд, изменение окраски кожи, повреждения кожи, петехии, пятнистые высыпания, макулопапулезные высыпания, папулезные высыпания <u>Редко</u>

	Токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, ангиоотек*, реакции на препарат, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами* генерализованные высыпания (серьезные)* эритема, эксфолиативные высыпания, фолликулярные высыпания, везикулезные высыпания, пустулезные высыпания, зудящие высыпания*, эритематозные высыпания, кореподобные высыпания, алопеция, повышенная потливость
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	<u>Нечасто</u> Боль в суставах, артрит, боли в мышцах, скелетно-мышечная боль, слабость в мышцах, судороги мышц, скованность мышц, бурсит <u>Редко</u> Рабдомиолиз*, скованность суставов, костно-мышечная скованность
Со стороны почек и мочевыводящих путей	<u>Нечасто</u> Почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия <u>Редко</u> Тубулоинтерстициальный нефрит*, настойчивые позывы к мочеиспусканию
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<u>Редко</u> Эректильная дисфункция
Со стороны организма в целом	<u>Часто</u> Отеки <u>Нечасто</u> Повышенная утомляемость, боль в груди, ощущение дискомфорта в груди <u>Редко</u> Жажда
Дополнительные методы исследований	<u>Нечасто</u> 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 <u>Редко</u> Повышение уровня глюкозы в крови, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение количества эритроцитов в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови*

* Побочные реакции, которые наблюдались в пределах постмаркетингового анализа.

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

*** См. раздел «Фармакодинамика» по частоте обострений (приступов) подагры, наблюдавшиеся в фазе III 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 фебуксостата рекомендуется профилактика острых приступов подагры.

Синдром лизиса опухолей (СЛО)

Резюме профиля безопасности

В ходе рандомизированного, двойного, слепого опорного исследования фазы III FLORENCE (FLO-01), в котором сравнивали фебуксостат и аллопуринол (346 пациентов, подвергающихся химиотерапии по поводу гематологических злокачественных новообразований с умеренным или высоким риском СЛО), только у 22 (6,4 %) пациентов наблюдались побочные реакции, а именно у 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 препарата Ликвестия пациентам с подагрой не было, за исключением нижеуказанных трех побочных реакций (см. табл.2).

Со стороны сердечной системы:

Нечасто: блокада левой ножки пучка Гиса, синусовая тахикардия.

Со стороны сосудистой системы:

Нечасто: кровотечения

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет продолжать наблюдение за соотношением польза/риск в отношении данного лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности.

3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Данный лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 14 таблеток в блистере.

По 2 или 4 блистера в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак» (производство из продукции in bulk фирмы-производителя Дженефарм СА, Греция).

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 12.08.2019.