

<Датум>

## **ADENURIC (фебуксостат): зголемен ризик од кардиовасуларна смрт и морталитет од сите причини кај пациентите третирани со фебуксостат во CARES студијата**

### **Почитувани здравствени работници,**

Menarini International Operations Luxembourg S.A. во договор со Европската Агенција за Лекови (EMA) и Агенција за лекови и медицински помагала на Р.Македонија, МАЛМЕД би сакале да Ве информираме за следното:

### **Резиме**

- Во IV-тата фаза од клиничката студија (студијата CARES) кај пациентите со гихт и со историја на сериозно кардиоваскуларно (CV) заболување, беше забележан значително поголем ризик за смртност од различни причини и смртност од CV причини кај пациентите третирани со фебуксостат во споредба со оние третирани со алопуринол.
- Треба да се избегнува третман со фебуксостат кај пациенти со претходно постоечко сериозно CV заболување (на пр. инфаркт на миокардот, мозочен удар или нестабилна ангине), освен во услови кога нема други соодветни опции за терапија.

### **Резиме за безбедност**

Фебуксостат е не-пурински селективен инхибитор на ксантин оксидаза кој покажува анти-хиперурициемична активност со намалување на формирањето на урична киселина.

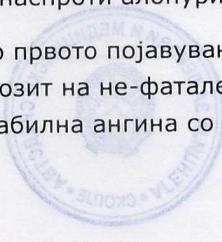
Фебуксостат, во доза од 80 mg и 120 mg, е индициран за третман на хронична хиперурикемија во услови кога веќе се појавило таложење на урати (вклучувајќи историја или присуство на тофус и / или гихтичен артритис).

Понатаму, фебуксостат 120 mg е индициран за превенција и третман на хиперурикемија кај возрасни пациенти кои се подложени на хемотерапија за хематолошки малигнитети при среден до висок ризик од туморолизирачки синдром. (TLS).

### **Студијата CARES**

IV-тата фаза на студијата CARES (кардиоваскуларна безбедност на фебуксостатот и алопуринолот кај пациенти со гихт и кардиоваскуларни коморбидитети) (TMX-67\_301) беше повеќецентрична, рандомизирана, двојно слепа, студија на не-инфериорност, изведена во САД, Канада и Мексико за да се процени CV безбедност на фебуксостатот и алопуринолот кај лица со гихт и големи кардиоваскуларни коморбидитети. Беа регрутirани повеќе од 6.000 пациенти за да ги споредат резултатите од CV исход со фебуксостат наспроти алопуринол.

Примарната цел во CARES беше време до првото појавување на поголеми несакани кардиоваскуларни настани (MACE), композит на не-фатален инфаркт на миокардот (MI), нефатален мозочен удар, CV смрт и нестабилна ангине со итна коронарна реваскуларизација.



Крајните цели (примарни и секундарни) беа анализирани според анализата "намера за лекување (ИТТ)", вклучувајќи ги сите субјекти кои беа рандомизирани и добија барем една доза од лековите во двојно слепа студија.

Вкупно 56,6% од пациентите прерано го прекинале испитниот третман, додека 45% од пациентите не ги поминале сите пробни посети. Биле следени вкупно 62190 пациенти во просек од 32 месеци, а средното времетраење на изложеноста изнесувало 728 дена кај пациентите во фебуксостат групата ( $n = 3.098$ ) и 719 дена кај алопуринол групата ( $n = 3.092$ ).

Примарната крајна точка MACE се појавила во сличен обем во фебуксостат и во алопуринол групата (10,8% наспроти 10,4% од пациентите, соодветно; сооднос на ризик [HR] 1.03; двострано повторен интервал на доверба од 95% [CI] 0,87-1,23).

Во анализата на индивидуалните компоненти на MACE (секундарна крајна точка), стапката на CV смртни случаи беше значително повисока кај фебуксостатот од алопуринолот (4,3% наспроти 3,2% од пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Стапките на останатите MACE настани беа слични во фебусустат и алопуринол групите, т.е. нефатален МИ (3,6% наспроти 3,8% од пациентите; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), нефатален мозочен удар (2,3% наспроти 2,3% од пациентите; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) и итна реваскуларизација заради нестабилна ангина (1,6% наспроти 1,8% од пациентите; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Стапката на смртност од сите причини, исто така, е значително повисока кај фебуксостатот од алопуринолот (7,8% наспроти 6,4% од пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), што главно произлезе од повисоката стапка на CV смртни случаи во таа група.

#### *FAST студија*

Во Европа, IV-тата фаза од FAST студијата (Фебуксостат наспроти Алопуринол Поедноставена Студија) беше побарана од страна на регулаторните органи на ЕУ за да ја оценат безбедноста на фебуксостатот во споредба со алопуринолот кај пациентите со хронична симптоматска хиперурикемија и CV ризик фактор. Студијата во моментов е во тек и резултатите се очекуваат до второто тримесечје 2020 година.

Резимето на карактеристиките на лекот и упатството за пациентот ќе се ажурираат за да ги одразат резултатите од CARES студијата и да ги вклучат специфични препораки за препишувачите.

#### **Повик за известување**

Известувањето за сомневањата за несакани дејства по одобрението на лекот е важно. Овозможува континуирано следење на соодносот корист / ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите сомневања за несакани дејства од лековите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **Контактни податоци на компаниите**

Име на Носител на одобрение за ставање на лекот во промет	e-mail	Телефон/факс
Септима дооел	b.koleva@septima.com.mk	Тел: 02 30 60 175 Факс: 02 30 60 178



**Референци:**

[1] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200–1210.

[2] MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. BMJ Open 2014;4(7):e005354.



