

<Дата>

**АДЕНУРИК (фебуксостат): підвищений ризик смерті внаслідок серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин у пацієнтів, які отримували лікування фебуксостатом у дослідженні CARES**

**Шановний спеціаліст системи охорони здоров'я,**

Компанія «Менаріні Інтернешнл Оперейшнс Люксембург С.А.» (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) зі згоди з Європейським Агентством з лікарських засобів та Державним експертним центром Міністерства охорони здоров'я України хотіла б повідомити вас про таке:

### *Резюме*

- У клінічному дослідженні IV фази (дослідження CARES) у пацієнтів з подагрою та серйозним серцево-судинним (ССЗ) захворюванням в анамнезі, які отримували фебуксостат, спостерігався значимо вищий ризик смертності від усіх причин і смерті, пов'язаної з ССЗ у порівнянні з пацієнтами, які отримували алопуринол.
- Лікування фебуксостатом у пацієнтів з вже існуючими серцево-судинними захворюваннями (наприклад, інфаркт міокарда, інсульт або нестабільна стенокардія) слід уникати, допоки існують інші варіанти лікування.

### *Довідкова інформація щодо проблем безпеки*

Фебуксостат є непуриновим селективним інгібітором ксантинооксидази, який проявляє антигіперурикемічну активність за рахунок пригнічення утворення сечової кислоти.

Фебуксостат в дозі 80 мг та 120 мг призначений для лікування хронічної гіперурикемії при станах, коли відкладення уратів вже відбулося (у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі).

Крім того, фебуксостат в дозі 120 мг призначений для профілактики та лікування гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які проходять хіміотерапію з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком розвитку синдрому лізису пухлини (СЛП).

### *Дослідження CARES*

Дослідження CARES IV фази (серцево-судинна безпека фебуксостату та алопуринолу у пацієнтів з подагрою та супутніми серцево-судинними захворюваннями) (TMX-67\_301) було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням неменшої ефективності, яке проводилося в США, Канаді та Мексиці з метою оцінки безпеки фебуксостату і алопуринолу з боку ССЗ у суб'єктів з подагрою та великими супутніми серцево-судинними захворюваннями. В дослідженні взяли участь більше 6000 пацієнтів для порівняння результатів з боку ССЗ при застосуванні фебуксостату та алопуринолу.

Первинною композитною кінцевою точкою дослідження CARES було виникнення першої серйозної несприятливої серцево-судинної події (MACE) – кардіоваскулярна смерть, нефатальний інфаркт міокарду (ІМ), нефатальний інсульту, екстрена реваскуляризація з

приводу нестабільної стенокардії. Кінцеві точки (первинні та вторинні) аналізували відповідно до популяції пацієнтів, рандомізованих згідно призначеного лікування (ІТТ), включаючи всіх суб'єктів, які були рандомізовані і отримали принаймні одну дозу лікарського засобу, що досліджується у подвійному сліпому дослідженні.

Загалом 56,6% пацієнтів припинили лікування передчасно (57,3% в групі фебуксостату та 55,9% в групі алопуринолу), а 45% пацієнтів відвідали не всі візити дослідження. Протягом медіани періоду, що становить 32 місяці, спостерігали всього 6190 пацієнтів, а середня тривалість прийому препарату склала 728 днів для пацієнтів у групі фебуксостату (n = 3098) та 719 днів у групі алопуринолу (n = 3092). Середня тривалість періоду спостереження після активної фази дослідження склала 968 днів в групі фебуксостату та 942 дні в групі алопуринолу.

З метою профілактики загострень подагри хворі отримували колхіцин або напроксен в дозі 250 мг на добу в комбінації з лансопразолом в дозі 15 мг на добу.

У групах лікування фебуксостатом та алопуринолом первинна кінцева точка МАСЕ спостерігалася з аналогічною частотою (відповідно 10,8% у порівнянні з 10,4% пацієнтів; відношення ризику [ВР] 1,03; двосторонній повторний довірчий інтервал 95% [ДІ] 0,87-1,23).

Під час аналізу окремих компонентів МАСЕ (вторинна кінцева точка) частота смертей від ССЗ була значимо вищою при застосуванні фебуксостату, аніж при застосуванні алопуринолу (4,3% порівняно з 3,2% пацієнтів; ВР 1,34; 95% ДІ 1,03-1,73). Частота інших подій МАСЕ у групах фебуксостату та алопуринолу була схожою, тобто нефатальний ІМ (3,6% порівняно з 3,8% пацієнтів; ВР 0,93; 95% ДІ 0,72-1,21), нефатальний інсульт (2,3% порівняно з 2,3% пацієнтів, ВР 1,01, 95% ДІ 0,73-1,41) та невідкладна реваскуляризація внаслідок нестабільної стенокардії (1,6% порівняно з 1,8% пацієнтів; ВР 0,86; 95% ДІ 0,59-1,26). Смертність від усіх причин у групі застосування фебуксостату також була значимо вищою порівняно з групою застосування алопуринолу (7,8% порівняно з 6,4% пацієнтів; ВР 1,22; 95% ДІ 1,01-1,47), що, в основному, було зумовлено більш високим рівнем смертності від ССЗ в цій групі.

#### *Дослідження FAST*

У Європі регуляторні органи ЄС вимагали проведення IV фази дослідження FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) з метою оцінки безпеки фебуксостату в порівнянні з алопуринолом у пацієнтів з хронічною симптоматичною гіперурикемією та факторами ризику ССЗ. На даний час дослідження триває, а результати очікується отримати до другого кварталу 2020 року.

Коротку характеристику лікарського засобу та інструкцію з медичного застосування буде оновлено для відображення результатів дослідження CARES та включення конкретних рекомендацій для лікарів, що призначають лікування.

#### ***Заклик до повідомлення***

Повідомлення про можливі небажані реакції після реєстрації лікарських засобів має важливе значення. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ ризик лікарського засобу. До спеціалістів охорони здоров'я звертаються повідомляти про будь-які небажані реакції через національну систему повідомлень:

ДП «Державний Експертний Центр МОЗ України», (044) 202-17-00. Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням <http://aisf.dec.gov.ua>.

### ***Контактні дані компанії***

Якщо у Вас виникли запитання або Вам необхідна додаткова інформація, звертайтеся до медичного відділу Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ», 02098, м. Київ, вул. Березняківська 29

Тел.: +38 044 494 3388

Факс: +38 044 494 3389

E-mail: [berlin-chemie@menarini.com.ua](mailto:berlin-chemie@menarini.com.ua).

### **Література:**

- [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.