

V Bratislave, 27. júna 2019

Adenuric, Abuxar a Febuxostat Sandoz (febuxostat): zvýšené riziko kardiovaskulárnej smrti a mortality zo všetkých príčin u pacientov liečených febuxostatom v štúdiu CARES

Vážený zdravotnícky pracovník,

Držiteľia rozhodnutí o registrácii liekov s obsahom febuxostatu (spoločnosť Belupo lijekovi i kozmetika d.d., Menarini International Operations Luxembourg S.A. a Sandoz Pharmaceuticals d.d.) si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľujú informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

Súhrn

- V klinickej štúdiu IV. fázy (štúdia CARES) u pacientov trpiacich dnou a anamnézou závažného kardiovaskulárneho (KV) ochorenia sa u pacientov liečených febuxostatom pozorovalo významne vyššie riziko mortality zo všetkých príčin a úmrtia súvisiaceho s KV ochorením v porovnaní s pacientmi liečenými alopurinolom.
- U pacientov s preexistujúcim závažným KV ochorením (napr. infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo nestabilná angína pectoris) je potrebné sa vyhnúť liečbe febuxostatom, pokiaľ existujú iné vhodné možnosti liečby.

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Febuxostat je nepurínový selektívny inhibítor xantínoxidázy, ktorý vykazuje antihyperurikemickú aktivitu znížením tvorby kyseliny močovej.

Febuxostat je v dávke 80 mg a 120 mg indikovaný na liečbu chronickej hyperurikémie pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov (vrátane anamnézy alebo prítomnosti tofu a/alebo dnovej artritídy).

Okrem toho je febuxostat v dávke 120 mg indikovaný na prevenciu a liečbu hyperurikémie u dospelých pacientov podstupujúcich chemoterapiu hematologických zhubných nádorov pri strednom až vysokom riziku syndrómu rozpadu nádoru (TLS, Tumor Lysis Syndrome).

Štúdia CARES

Štúdia IV fázy CARES (Kardiovaskulárna bezpečnosť febuxostatu a alopurinolu u pacientov trpiacich dnou a kardiovaskulárnymi komorbiditami) (TMX-67_301) bola multicentrickým, randomizovaným, dvojito zaslepeným, neinferioritným klinickým skúšaním vykonaným v USA, Kanade a Mexiku za účelom vyhodnotenia KV bezpečnosti febuxostatu a alopurinolu u pacientov s dnou a hlavnými kardiovaskulárnymi komorbiditami. Na porovnaní KV výsledkov pri použití febuxostatu oproti alopurinolu sa zúčastnilo viac ako 6 000 pacientov.

Primárnym ukazovateľom v štúdiu CARES bol čas do prvého výskytu závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE), ktorý je kombináciou nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej mozgovej príhody, KV smrti a nestabilnej angíny pectoris s urgentnou koronárnou revaskularizáciou. Ukazovatele (primárne a sekundárne) sa analyzovali podľa analýzy zameranej na

liečbu (ITT) vrátane všetkých subjektov, ktorí boli randomizovaní a dostali aspoň jednu dávku dvojito zaslepeného skúšaného lieku.

Celkovo predčasne ukončilo skúšobnú liečbu 56,6 % pacientov a 45 % pacientov nevykonalo všetky návštevy v rámci skúšania. Celkovo bolo sledovaných 6 190 pacientov s mediánom 32 mesiacov a medián trvania expozície bol 728 dní u pacientov v skupine s febuxostatom (n = 3 098) a 719 dní v skupine s alopurinolom (n = 3 092).

Primárny ukazovateľ MACE sa vyskytoval v podobnom počte v skupine liečenej febuxostatom aj alopurinolom (10,8 % oproti 10,4 % pacientov v danom poradí; pomer rizika [HR] 1,03; obojstranný opakovaný interval 95% spoľahlivosti [CI] 0,87 – 1,23).

Pri analýze jednotlivých zložiek MACE (sekundárny ukazovateľ) sa zistila významne vyššia miera úmrtí na KV ochorenia u febuxostatu ako u alopurinolu (4,3 % oproti 3,2 % pacientov; HR 1,34; 95 % CI 1,03 – 1,73). Miera iných MACE udalostí bola u skupín liečených febuxostatom a alopurinolom podobná, t.j. nefatálny IM (3,6 % oproti 3,8 % pacientov; HR 0,93; 95 % CI 0,72 – 1,21), nefatálna mozgová príhoda (2,3 % oproti 2,3 % pacientov; HR 1,01; 95 % CI 0,73 – 1,41) a urgentná revaskularizácia v dôsledku nestabilnej angíny (1,6 % oproti 1,8 % pacientov; HR 0,86; 95 % CI 0,59 – 1,26). Miera úmrtnosti zo všetkých príčin bola tiež signifikantne vyššia u febuxostatu ako alopurinolu (7,8 % oproti 6,4 % pacientov; HR 1,22; 95 % CI 1,01 – 1,47), čo bolo spôsobené hlavne vyššou mierou úmrtí na KV ochorenia v tejto skupine.

Štúdia FAST

V Európe požadovali regulačné orgány EÚ štúdiu IV fázy FAST (Febuxostat vs Alopurinol Streamlined Trial – Skrátená porovnávacía štúdia febuxostatu voči alopurinolu) na vyhodnotenie bezpečnosti febuxostatu v porovnaní s alopurinolom u pacientov s chronickou symptomatickou hyperurikémiou a rizikovým faktorom KV ochorenia. Štúdia aktuálne prebieha a výsledky sa očakávajú v druhom štvrtroku 2020.

Súhrn charakteristických vlastností lieku a príbalový leták pre pacientov bude aktualizovaný tak, aby odrážal výsledky štúdie CARES a zahŕňal osobitné odporúčania pre predpisujúcich lekárov.

Povinnosť nahlásovania podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosov a rizík lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním liekov s obsahom febuxostatu na národné centrum pre spontánne hlásenia:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Kontaktné miesta spoločnosti

Podозrenie na nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii liekov s obsahom febuxostatu. Ak budete mať ďalšie otázky alebo potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón
BELUPO, s.r.o.	Abuxar 80 mg filmom obalené tablety	belupo@belupo.sk	+421 2 5932 4330
Berlin-Chemie /A.Menarini Distribution Slovakia s.r.o.	Adenuric 80 mg Adenuric 120 mg	lchladekova@berlin-chemie.com mcaganova@berlin-chemie.com	+421 2 544 30 730 +421 918 764 029 +421 905 818 740
Sandoz d.d. - organizačná zložka	Febuxostat Sandoz 80 mg Febuxostat Sandoz 120 mg	sk.medical@sandoz.com vigilancia.sk@novartis.com	+421 2 50706111

S pozdravom,



RNDr. Lenka Chládeková, PhD.
Local Drug Safety Unit Manager & Medical Manager
Berlin-Chemie/A.Menarini Distribution Slovakia s.r.o.
Palisády 29
811 06 Bratislava
Slovenská republika

Odkazy:

[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.