

03.07.2019.

ADENURIC (febuksostat): povećani rizik od kardiovaskularne smrti i mortaliteta od svih uzroka kod pacijenata koji su u sklopu studije CARES primali febuksostat

Poštovani zdravstveni radnici,

Nosioci dozvola za stavljanje u promet lijekova sa aktivnom supstancom febuksostat BERLIN CHEMIE / Menarini BH d.o.o. i Farmavita d.o.o. u dogovoru sa Evropskom agencijom za lijekove i Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH) žele da Vas obavijeste o slijedećem:

Pregled

- U fazi IV kliničke studije (studija CARES) na pacijentima sa gihtom i anamnezom teže kardiovaskularne (CV) bolesti, značajno veći rizik mortaliteta od svih uzroka i smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka primijećen je kod pacijenata koji su primali febuksostat u odnosu na pacijente koji su primali alopurinol.
- Terapiju febuksostatom kod pacijenata koji su već imali neku težu kardiovaskularnu bolest (npr. infarkt miokarda, moždani udar ili nestabilnu anginu) treba izbjegavati, osim ako nijedna druga terapijska opcija nije adekvatna.

Osnovne informacije o sigurnosnom aspektu

Febuksostat je nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze koji pokazuje anti-hiperurikemijsku aktivnost smanjivanjem mogućnosti formiranja mokraćne kiseline.

Febuksostat, pri dozi od 80 mg i 120 mg, indikovano je za liječenje hronične hiperurikemije u okolnostima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući i anamnezu, ili prisustvo, tofusa odnosno gihta).

Pored toga, febuksostat 120 mg je indikovano za prevenciju i liječenje hiperurikemije kod odraslih pacijenata koji primaju hemoterapiju zbog hematoloških maligniteta pri srednjem do visokom riziku od pojave sindroma tumorske lize (TLS).

Studija CARES

Faza IV Studije CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities – Kardiovaskularna sigurnost primjene febuksostata i alopurinola kod pacijenata sa gihtom i kardiovaskularnim komorbiditetima*) (TMX-67_301) bila je multicentrična, randomizovana, dvostruko slijepa studija za dokazivanje neinferiornosti, koja je provedena u SAD, Kanadi i Meksiku radi ocjene kardiovaskularne sigurnosti primjene febuksostata i alopurinola kod subjekata sa gihtom i teškim kardiovaskularnim komorbiditetima. Više od 6.000 pacijenata je bilo angažovano radi poređenja kardiovaskularnih ishoda kod primjene febuksostata u odnosu na alopurinol.

Primarni parametar praćenja u studiji CARES bilo je vrijeme do prve pojave težih neželjenih kardiovaskularnih događaja (eng. *major adverse cardiovascular events*, MACE), kompozitnog nefatalnog infarkta miokarda (MI), nefatalnog moždanog udara, kardiovaskularne smrti te nestabilne angine sa

hitnom koronarnom revaskularizacijom. Parametri praćenja (primarni i sekundarni) analizirani su u skladu sa analizom populacije predviđene za liječenje (ITT) koja je obuhvatala sve subjekte koji su bili randomizirani i koji su primili najmanje jednu dozu lijeka u sklopu dvostruko slijepe studije.

Ukupno je 56,6% pacijenata prije vremena prekinulo terapiju, a 45% pacijenata nisu obavili sve ljekarske preglede predviđene ovom studijom. Ukupno je 6.190 pacijenata bilo praćeno u srednjem periodu od 32 mjeseca i srednjem trajanju izloženosti od 728 dana za pacijente u grupi sa febeksostatom (n=3.098) i 719 dana u grupi s alopurinolom (n=3.092).

Primarni parametar praćenja MACE bio je postignut pri sličnim stopama u grupama sa febeksostatom i alopurinolom (10,8% u odnosu na 10,4% pacijenata; omjer rizika [HR] 1,03; dvostrani ponovljeni 95% interval pouzdanosti [CI] 0,87-1,23).

U analizi pojedinačnih komponenti MACE (sekundarni parametar praćenja), stopa učestalosti kardiovaskularne smrti bila je značajno veća sa febeksostatom nego s alopurinolom (4,3% u odnosu na 3,2% pacijenata; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Stope učestalosti drugih MACE događaja bile su slične u grupama sa febeksostatom i alopurinolom: nefatalni MI (3,6% u odnosu na 3,8% pacijenata; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nefatalni moždani udar (2,3% u odnosu na 2,3% pacijenata; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) te hitna revaskularizacija usljed nestabilne angine (1,6% u odnosu na 1,8% pacijenata; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Stopa učestalosti mortaliteta od svih uzroka takođe je bila znatno veća sa febeksostatom nego sa alopurinolom (7,8% u odnosu na 6,4% pacijenata; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), što je uglavnom bilo uzrokovano većom stopom učestalosti kardiovaskularnih smrti u toj grupi.

Studija FAST

U Evropi su provođenje faze IV studije FAST (*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial*) zahtijevali regulatorni organi EU kako bi se izvršila ocjena sigurnosti febeksostata u odnosu na alopurinol kod pacijenata sa hroničnom simptomatskom hiperurikemijom i kardiovaskularnim riziko faktorom. Ova studija je i dalje u toku, a njeni rezultati se očekuju do drugog kvartala 2020. godine.

Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za pacijenta biće ažurirani kako bi obuhvatili rezultate studije CARES te specifične preporuke za ljekare koji ovaj lijek propisuju.

Poziv za prijavljivanje neželjenih efekata



Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Ono omogućava kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik lijeka.

Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Dodatno, sumnja na neželjena dejstva lijeka se može prijaviti nosiocu dozvole za stavljanje lijeka u promet:

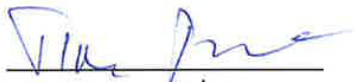
Kontakt podaci

Kompanija	Naziv lijeka	Elektronska pošta	Telefon/Faks
Berlin Chemie/Menarini BH d.o.o. 	ADENURIC	ftiro@berlin-chemie.com	Tel: 033/716 186 Faks: 033/715 187
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  <small>DRUŠTVO ZA PROIZVODNJU I TRGOVINU LJEKOVA D. Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Tel.: +387 (0)33 476-320, 476-322, 476-324 Fax: +387 (0)33 476-321, 476-344, E-mail: farmavita@farmavita.ba</small>	ABUXAR	t.muratovic@farmavita.ba	Tel: 033/476 331 Faks: 033/476 034

References:

- [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.

S poštovanjem,



Fikret Tiro, dr med, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za Berlin Chemie/Menarini BH d.o.o.



Gordana Zekić, dipl farm, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za Farmavita d.o.o.