

VAŽNE INFORMACIJE O LEKU

Jul 2019.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

ADENURIC (febuksostat): povećani rizik od kardiovaskularne smrti i smrti zbog bilo kog uzroka kod pacijenata lečenih febeksostatom u ispitivanju CARES

Poštovani,

Kompanija Berlin-Chemie A.Menarini Distribution d.o.o, nosilac dozvole za lek Adenuric (febuksostat), u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), želi da Vas obavesti o sledećem:

Sažetak

- U kliničkom ispitivanju faze IV (ispitivanje CARES) primećen je značajno veći rizik od smrti zbog bilo kog uzroka i smrti zbog kardiovaskularnih (KV) uzroka kod pacijenata sa gihtom i istorijom teže KV bolesti koji su lečeni febeksostatom u poređenju sa pacijentima lečenih alopurinolom.
- Lečenje febeksostatom kod pacijenata sa postojećom težom KV bolešću (npr. infarkt miokarda, moždani udar ili nestabilna angina) treba izbegavati, osim ako nijedno drugo lečenje nije primenjivo.

Dodatne informacije

Febuksostat je nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze koji pokazuje antihiperurikijsku aktivnost redukcijom stvaranja mokraćne kiseline.

Febuksostat u dozi od 80 mg i 120 mg indikovano je za lečenje hronične hiperurikemije, u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući prisutnost tofusa i/ili artritisa, trenutno ili u anamnezi).

Takođe, febuksostat od 120 mg indikovano je za prevenciju i lečenje hiperurikemije kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti hemioterapiji za hematološke maligne bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik za nastajanje sindroma lize tumora.

Ispitivanje CARES

Ispitivanje CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities*) faze IV (TMX-67_301) bilo je multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo, ispitivanje neinferiornosti sprovedeno u SAD-u, Kanadi i Meksiku sa ciljem da proceni kardiovaskularnu bezbednost febuksostata i alopurinola kod ispitanika sa gihtom i težim kardiovaskularnim komorbiditetima. Uključeno je više od 6000 pacijenata radi poređenja KV ishoda pri primeni febuksostata u odnosu na primenu alopurinola.

Primarni parametar praćenja u ispitivanju CARES bilo je vreme do prve pojave velikih kardiovaskularnih neželjenih događaja (eng. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE), koje sačinjavaju: nefatalni infarkt miokarda (MI), nefatalni moždani udar, KV smrt i nestabilna angina sa urgentnom koronarnom revaskularizacijom. Parametri praćenja (primarni i sekundarni) analizirani su u skladu sa planiranom populacijom (eng. *intention-to-treat population*) za lečenje, obuhvatajući sve ispitanike koji su bili randomizovani i primili najmanje jednu dozu leka u dvostruko slepom ispitivanju.

Ukupno je 56,6 % ispitanika prevremeno prekinulo lečenje u ispitivanju, a 45 % ispitanika nije završilo sve posete tokom ispitivanja. Ukupno 6190 pacijenata je praćeno sa medijanom od 32 meseca, a medijana trajanja izloženosti bila je 728 dana za pacijente u grupi s febuksostatom (n=3098) i 719 dana u grupi s alopurinolom (n=3092).

Primarni parametar praćenja MACE imao je sličnu stopu pojavljivanja u grupama lečenih febuksostatom i alopurinolom (10,8 % u poređenju sa 10,4 % pacijenata; odnos rizika (eng. *hazard ratio*, HR) 1,03; 95 % interval pouzdanosti (eng. *confidence interval*, CI) 0,87-1,23).

U analizi pojedinačnih komponenti MACE-a (sekundarni parametar praćenja), stopa KV smrtnosti bila je značajno veća sa febuksostatom u poređenju sa alopurinolom (4,3 % u poređenju sa 3,2 % pacijenata; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Stopa pojavljivanja drugih MACE događaja bila je slična u grupama sa febuksostatom i alopurinolom, tj. nefatalni MI (3,6 % u poređenju sa 3,8 % pacijenata; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), nefatalni moždani udar (2,3 % u poređenju sa 2,3 % pacijenata; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) i urgentna revaskularizacija usled nestabilne angine (1,6 % u poređenju sa 1,8 % pacijenata; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Stopa smrtnosti zbog bilo kog uzroka takođe je bila značajno veća sa febuksostatom u poređenju sa alopurinolom (7,8 % u poređenju sa 6,4 % pacijenata; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47) i uglavnom je bila uzrokovana većom stopom KV smrtnosti u toj grupi.

Ispitivanje FAST

U Evropi, regulatorna tela Evropske unije su zahtevala sprovođenje ispitivanja FAST (*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial*) faze IV sa ciljem da se proceni bezbednost febuksostata u poređenju sa alopurinolom kod pacijenata sa hroničnom simptomatskom hiperurikemijom i faktorom KV rizika. Ispitivanje je trenutno u toku, a rezultati se očekuju u drugom tromesečju 2020.

Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek će biti ažururani kako bi uključili rezultate ispitivanja CARES i posebne preporuke za zdravstvene radnike koji propisuju lek.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a: www.alims.gov.rs
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Adenuric možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek u Republici Srbiji, koristeći kontakt podatke navedene u sledećoj tabeli:

Nosilac dozvole	Naziv leka	E-mail	Telefon/fax
Berlin-Chemie	ADENURIC	pharmacovigilance-bcserbia@berlin-chemie.com	T: 011-655-61-05 M: 063-689-748 F: 011-2672-476

Molimo Vas da navedene informacije o mogućem povećanom riziku od kardiovaskularne smrti i smrti zbog bilo kog uzroka kod pacijenata lečenih febuxostatom u kliničkom ispitivanju CARES, prenesete zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

S poštovanjem,



Milijana Kovacevic Markovic
Odgovorno lice za farmakovigilancu
za Berlin-Chemie A.Menarini Distribution d.o.o.

Reference:

[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.