

26. lipnja 2019.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od kardiovaskularne smrti i smrti zbog bilo kojeg uzroka u bolesnika liječenih febuksostatom u kliničkom ispitivanju CARES

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelji odobrenja Menarini International Operations Luxembourg S.A., Teva B.V. i Belupo lijekovi i kozmetika d.d. žele vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **U kliničkom ispitivanju faze IV (CARES), u bolesnika liječenih febuksostatom s gihtom i anamnezom teže kardiovaskularne (KV) bolesti primijećen je značajno veći rizik od smrti zbog bilo kojeg uzroka te smrti zbog KV uzroka u usporedbi s bolesnicima liječenih alopurinolom.**
- **Liječenje febuksostatom u bolesnika s postojećom KV bolešću težeg oblika (npr. infarkt miokarda, moždani udar ili nestabilna angina) potrebno je izbjegavati, osim ako nijedno drugo liječenje nije primjereno.**

Dodatne informacije

Febuksostat je nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze koji iskazuje antihiperuricemičnu aktivnost reduciranjem stvaranja urične kiseline.

Febuksostat u dozi od 80 mg i 120 mg indiciran je za liječenje kronične hiperuricemije, u stanjima kada je već došlo do taloženja urata (uključujući prisutnost tofa i/ili uričnog artritisa, trenutačno ili u anamnezi).

Nadalje, febuksostat od 120 mg indiciran za prevenciju i liječenje hiperuricemije u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti kemoterapiji za hematološke zloćudne bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik za nastajanje sindroma tumorske lize (STL).

Ispitivanje CARES

Ispitivanje CARES faze IV (kardiovaskularna sigurnost febuksostata i alopurinola u bolesnika s gihtom i kardiovaskularnim komorbiditetima) (TMX-67_301) bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, neinferiorno ispitivanje provedeno u SAD-u, Kanadi i Meksiku za procjenu kardiovaskularne sigurnosti febuksostata i alopurinola u ispitanika s gihtom i težim kardiovaskularnim komorbiditetima. Uključeno je više od 6000 bolesnika za usporedbu KV ishoda s febuksostatom u usporedbi s alopurinolom.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju CARES bilo je vrijeme do prve pojave velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE), što uključuje nefatalni infarkt miokarda (MI), nefatalni moždani udar, KV smrt i nestabilnu anginu s hitnom koronarnom

revaskularizacijom. Mjere ishoda (primarne i sekundarne) analizirane su u skladu s analizom predviđanja za liječenje (engl. *intention-to-treat*, ITT), obuhvaćajući sve ispitanike koji su bili randomizirani i primili su najmanje jednu dozu lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju.

Ukupno je 56,6% ispitanika preuranjeno prekinulo liječenje u ispitivanju, a 45% ispitanika nije dovršilo sve posjete u ispitivanju. Ukupno je praćeno 6190 bolesnika za medijan od 32 mjeseca, a medijan trajanja izlaganja bio je 728 dana za bolesnike u grupi s febeksostatom (n=3098) te 719 dana u grupi s alopurinolom (n=3092).

Primarna mjera ishoda MACE pojavljivala se sličnom učestalošću u grupama liječenih febeksostatom i alopurinolom (10,8 % u usporedbi s 10,4 % bolesnika; HR 1,03; 95% CI 0,87-1,23).

U analizi pojedinačnih komponenti MACE-a (sekundarna mjera ishoda), učestalost KV smrti bila je značajno viša s febeksostatom u usporedbi s alopurinolom (4,3% u usporedbi s 3,2% bolesnika; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Učestalosti drugih MACE događaja bile su slične u grupama s febeksostatom i alopurinolom, tj. nefatalni MI (3,6% u usporedbi s 3,8% bolesnika; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), nefatalni moždani udar (2,3% u usporedbi s 2,3% bolesnika; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i hitna revaskularizacija uslijed nestabilne angine (1,6% u usporedbi s 1,8% bolesnika; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg razloga također je bila značajno viša s febeksostatom u usporedbi s alopurinolom (7,8% u usporedbi s 6,4% bolesnika; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47) i uglavnom je bila uzrokovana višom učestalošću KV smrti u toj grupi.

Ispitivanje FAST

U Europi su regulatorna tijela EU-a zahtijevala provođenje ispitivanja FAST faze IV radi procjene sigurnosti primjene febeksostata u usporedbi s alopurinolom u bolesnika s kroničnom simptomatskom hiperurikemijom i faktorom KV rizika. Ispitivanje je trenutačno u tijeku, a rezultati se očekuju u drugom tromjesečju 2020.

Sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku lijekova koji sadrže febeksostat ažurirat će se kako bi obuhvatili rezultate ispitivanja CARES i posebne preporuke za propisivače.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem boduju se od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore jednako kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Nositelj odobrenja/predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
Belupo lijekovi i kozmetika d.d.	Abuxar	Pharmacovigilance@belupo.hr	Tel: 01/2481 214 Fax: 01/2481 290

Menarini International Operations Luxembourg S.A./Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.	Adenuric	ajerkovic-raskovic@berlin-chemie.com	Tel: 01/3000 214 Fax: 01/4823 550
Teva B.V.	Febuksostat Teva	Safety.Croatia@tevapharm.com	Tel: 01/3724- 868

S poštovanjem,



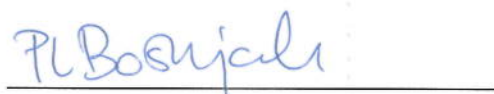
Mr. sc. Tatjana Ajhler Đuretek, dr. med.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU, EU QPPV za Belupo lijekovi i kozmetika d.d.



Aleksandra Jerković Rašković, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.



Petra Lazarić Bošnjak, mag.pharm.,univ.mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za nositelja odobrenja Teva B.V.

Reference:

[1] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. NEngl 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.