

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Febuksostat (Adenuric, Febuksostat Teva): povečano tveganje za srčno-žilno smrt in umrljivost zaradi kateregakoli vzroka pri bolnikih, zdravljenih s febuksostatom v študiji CARES

Spoštovani,

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedena imetnika dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo febuksostat, obveščata o naslednjem:

Povzetek

- **V klinični študiji faze IV (študija CARES) so pri bolnikih s protinom in s pomembno srčno-žilno boleznijo v anamnezi opazili značilno večje tveganje za umrljivost zaradi kateregakoli vzroka in smrti, povezane s srčno-žilnimi vzroki, pri bolnikih, zdravljenih s febuksostatom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z alopurinolom.**
- **Zdravljenju s febuksostatom se je treba izogibati pri bolnikih z že obstoječimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi (npr. miokardni infarkt, možganska kap ali nestabilna angina), razen če druge možnosti zdravljenja niso primerne.**

Dodatne informacije glede varnosti

Febuksostat je nepurinski selektivni zavilarec ksantinske oksidaze, ki kaže anti-hiperurikemično aktivnost z zmanjševanjem tvorbe sečne kisline.

Febuksostat je v odmerkih 80 mg in 120 mg indiciran za zdravljenje kronične hiperurikemije v primerih, ko je že prišlo do odlaganja kristalov urata (vključno s primeri, kjer so ali so kdaj prej bili prisotni tofi ali uratni artritis).

Poleg tega je febuksostat v odmerku 120 mg indiciran za preventivo in zdravljenje hiperurikemije pri odraslih bolnikih, pri katerih poteka zdravljenje hematološkega malignega obolenja s srednje visokim do visokim tveganjem nastanka sindroma tumorske lize (TLS – *Tumor Lysis Syndrome*) s kemoterapijo.

Študija CARES

Faza IV študije CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities; TMX-67_301), multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje neinferiornosti, je bila izvedena v ZDA, Kanadi in Mehiki, kjer so ocenjevali varnost febuksostata in alopurinola za srčno-žilni sistem pri bolnikih s protinom in hudimi sočasnimi srčno-žilnimi boleznimi. V študijo je bilo vključenih več kot 6.000 bolnikov z namenom ocene srčno-žilnih izidov pri febuksostatu v primerjavi z alopurinolom.

Primarni opazovani dogodek študije CARES je bil čas do prvega pojava pomembnega srčno-žilnega neželenega dogodka (MACE - *Major Adverse Cardiovascular Event*), ki vključuje miokardni infarkt brez smrtnega izida (MI), možgansko kap brez smrtnega izida, smrt zaradi srčno-žilnega vzroka in nestabilno angino z nujno koronarno revaskularizacijo. Opazovane dogodke (primarne in sekundarne) so preučili v skladu z analizo vključenih bolnikov (ITT - *Intention-To-Treat*), ki je vključevala vse bolnike, ki so bili randomizirani in so prejeli vsaj en odmerek dvojno slepega zdravila v preskušanju.

Skupno je preskušanje predčasno prekinilo 56,6% bolnikov, 45% bolnikov pa ni opravilo vseh obiskov v okviru preskušanja. Skupno so spremljali 6.190 bolnikov v povprečnem obdobju 32 mesecev, mediana trajanja izpostavljenosti pa je bila 728 dni za skupino bolnikov zdravljenih s febeksostatom (n = 3.098) in 719 dni za skupino, ki je prejela alopurinol (n = 3.092).

Stopnja primarnega opazovanega dogodka MACE je bila v skupini, ki je prejela febeksostat podobna kot v skupini, ki je prejela alopurinol (10,8% v primerjavi z 10,4% bolnikov; razmerje ogroženosti 1,03; obojestranski ponavljajoči se 95% interval zaupanja 0,87-1,23).

Pri analizi posameznih sestavnih elementov MACE (sekundarni opazovani dogodek) je bila stopnja srčno-žilnih smrti značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (4,3% v primerjavi s 3,2% bolnikov; razmerje ogroženosti 1,34; 95% interval zaupanja 1,03-1,73). Stopnje drugih dogodkov MACE so bile v skupini, ki je prejela febeksostat podobne kot v skupini, ki je prejela alopurinol, in sicer: MI brez smrtnega izida (3,6% v primerjavi s 3,8% bolnikov; razmerje ogroženosti 0,93; 95% interval zaupanja 0,72-1,21), možganska kap brez smrtnega izida (2,3% v primerjavi z 2,3% bolnikov; razmerje ogroženosti 1,01; 95% interval zaupanja 0,73-1,41) in nujna revaskularizacija zaradi nestabilne angine (1,6% v primerjavi z 1,8% bolnikov; razmerje ogroženosti 0,86; 95% interval zaupanja 0,59-1,26). Stopnja umrljivosti zaradi kateregakoli vzroka je bila prav tako značilno višja pri uporabi febeksostata kot pri alopurinolu (7,8% v primerjavi s 6,4% bolnikov; razmerje ogroženosti 1,22; 95% interval zaupanja 1,01-1,47), kar je predvsem posledica višje stopnje srčno-žilnih smrti v tej skupini.

Študija FAST

V Evropi je bila s strani pristojnih organov zahtevana izvedba študije faze IV, študija FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial), da bi ocenili varnost febeksostata v primerjavi z alopurinolom pri bolnikih s kronično simptomatsko hiperurikemijo in srčno-žilnimi dejavniki tveganja. Študija trenutno poteka, rezultati pa se pričakujejo v drugem četrtletju leta 2020.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo bosta posodobljena tako, da bosta odražala rezultate študije CARES in vključevala posebna priporočila za zdravnike, ki predpisujejo ta zdravila.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdraviloma Adenuric in Febuksostat Teva, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Kontaktne podatke družb

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete dodatne informacije, vas prosimo, da se obrnete na:

Ime zdravila	Imetnik DzP	Predstavniki imetnika DzP	Kontaktne podatki	Kontaktne osebe
Adenuric	Menarini International O.L.S.A.	Berlin Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.	T: 01 300 21 63 E: astankovic@berlin-chemie.com	Anja Stanković
Febuksostat Teva	Teva B.V.	Pliva Ljubljana d.o.o.	T: 01 5890 390 E: safety.slovenia@tevapharm.com	Sandra Lamešič

S spoštovanjem,

Gregor Primic, mag. farm., l.r.
podpisnik družbe Berlin Chemie / A. Menarini
Distribution Ljubljana d.o.o.

Sandra Lamešič, l.r.
Vodja za farmakovigilanco
Pliva Ljubljana d.o.o.

Literatura:

- [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.