



12.06.2019

BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o.

ul. Słomińskiego 4, 00-204 WARSZAWA

tel. +48(0) 22 566 21 00

fax +48(0) 22 566 21 01

e-mail: biuro@berlin-chemie.com

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Febuksostat (Adenuric): zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i wzrost śmiertelności u pacjentów leczonych febuksozatem w badaniu CARES

Szanowni Państwo,

Menarini International Operations Luxembourg S.A. w porozumieniu z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

- W badaniu klinicznym IV fazy (badanie CARES) u pacjentów z dną moczanową i poważną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, zaobserwowano znaczące zwiększenie śmiertelności i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych febuksozatem w porównaniu z grupą pacjentów leczonych allopurynolem.
- Należy unikać leczenia febuksozatem pacjentów z wcześniej istniejącą poważną chorobą sercowo-naczyniową (np. zawał mięśnia sercowego, udar lub niestabilna dławica piersiowa), chyba że inne możliwości terapeutyczne nie są właściwe.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Febuksostat to niepurynowy selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej, który wykazuje aktywność anty-hiperurykemiczną, redukując powstawanie kwasu moczowego.

Febuksostat w dawkach 80 mg i 120 mg jest wskazany w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) dnawe zapalenie stawów czynne lub w wywiadzie).

Ponadto febuksostat w dawce 120 mg jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (z ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS).

Badanie CARES

Badanie IV fazy CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities) (TMX-67_301) było wielośrodkiem, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym dotyczącym równoważności febuksozatu i allopurynołu u pacjentów z dną moczanową i współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, przeprowadzonym w Stanach

Zjednoczonych, Kanadzie i Meksyku. Do badania pozyskano ponad 6000 pacjentów otrzymujących w grupach febeksostat albo allopurynol, w celu porównania wpływu tych leków na układ sercowo-naczyniowy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania CARES był czas wystąpienia pierwszego poważnego działania niepożądanego dotyczącego serca: zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar nie prowadzący do zgonu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niestabilna dławica piersiowa z pilną rewaskularyzacją. Punkty końcowe (pierwszorzędowny i drugorzędowny) zostały zbadane na podstawie analizy uwzględniającej zamiar leczenia (z ang. Intention-to-treat, ITT), obejmującej wszystkich zaszerogowanych losowo pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w badaniu.

Ogółem 56,6% pacjentów przedwcześnie przerwało stosowane w badaniu klinicznym leczenie, a 45% pacjentów nie odbyło wszystkich wizyt w ramach badania. W badaniu obserwowano 6190 pacjentów, średnio przez 32 miesiące, średni czas trwania ekspozycji wynosił 728 dni dla pacjentów w grupie otrzymującej febeksostat (n=3098) i 719 dni dla pacjentów w grupie otrzymującej allopurynol (n=3092).

Pierwszorzędowny punkt końcowy składający się z poważnych działań niepożądanych dotyczących serca był porównywalny w grupach otrzymujących febeksostat i allopurynol (odpowiednio 10,8% w porównaniu do 10,4% pacjentów; współczynnik ryzyka [HR] 1,03; dwustronny 95-procentowy przedział ufności z zastosowaniem sekwencji interwałów [CI] 0,87-1,23).

W analizie poszczególnych poważnych działań niepożądanych dotyczących serca (drugorzędowny punkt końcowy), odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był znacząco wyższy w grupach leczonych febeksostatem niż allopurynolem (4,3% w porównaniu do 3,2% pacjentów; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Odsetek innych poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących serca był podobny w grupach otrzymujących febeksostat i allopurynol, tj. zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu (3,6% w porównaniu do 3,8% pacjentów; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), udar nie prowadzący do zgonu (2,3% w porównaniu do 2,3% pacjentów; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) i pilna rewaskularyzacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (1,6% w porównaniu do 1,8% pacjentów; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Śmiertelność była również znacząco wyższa dla febeksostatu niż allopurynolu (7,8% w porównaniu do 6,4% pacjentów; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), co było spowodowane głównie przez wyższy odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie.

Badanie FAST

Badanie IV fazy FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) jest obecnie prowadzone w Europie na życzenie organów regulacyjnych UE. Celem tego badania jest ocena bezpieczeństwa febeksostatu w porównaniu z allopurynolem u pacjentów z przewlekłą objawową hiperurykemią i współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Wyników tego badania należy oczekiwać w drugim kwartale 2020 roku.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka informacyjna dla pacjenta zostaną zaktualizowane, w celu uwzględnienia wyników badania CARES i dołączenia właściwych zaleceń dla lekarzy przepisujących ten lek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem Adenuric zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

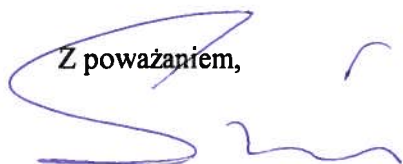
Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest na stronie:
www.urpl.gov.pl

lub bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego:

Dane kontaktowe podmiotu odpowiedzialnego

| Podmiot odpowiedzialny | Nazwa produktu leczniczego | Dane kontaktowe |
|---|-----------------------------------|--|
| Menarini International Operations Luxembourg S.A. | Adenuric (febuksostat) | Berlin-Chemie/Menarini Polska sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4 00-204 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych</u> Tel. +48 22 566 21 00 e-mail: dzialania.niepozadane@berlin-chemie.com |

Z poważaniem,



Edward Szybowski
Dyrektor Generalny



Magdalena Grębosz
*Dyrektor ds. Rejestracji
i Monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii*

Piśmiennictwo:

[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.