

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

27.6.2019

ADENURIC (febuxostat): zvýšené riziko kardiovaskulárního úmrtí a úmrtí ze všech příčin u pacientů léčených febuxostatem ve studii CARES

Vážený zdravotnický pracovníku,

Společnost Menarini International Operations Luxembourg S.A. by Vás chtěla po dohodě s Evropskou lékovou agenturou a ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv informovat o těchto skutečnostech:

Souhrn

- V klinické studii fáze IV (studie CARES) u pacientů trpících dnou a anamnézou závažného kardiovaskulárního (CV) onemocnění bylo u pacientů léčených febuxostatem pozorováno významně vyšší riziko úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárního úmrtí v porovnání s pacienty léčenými alopurinolem.
- Léčba febuxostatem se u pacientů s existujícím závažným kardiovaskulárním onemocněním (např. infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou nebo nestabilní anginou pectoris) nedoporučuje, pokud existují jiné vhodné možnosti léčby.

Zdůvodnění obav souvisejících s bezpečností

Febuxostat je non-purinový selektivní inhibitor xanthinoxidázy, který vykazuje antihyperurikemickou aktivitu snížením tvorby kyseliny močové.

Febuxostat je v dávce 80 mg a 120 mg indikován k léčbě chronické hyperurikémie u stavů, kdy již došlo k vytvoření urátových depozit (včetně anamnézy nebo přítomnosti dnavých tofů a/nebo dnavé artritidy).

Febuxostat v dávce 120 mg je dále indikován k prevenci a léčbě hyperurikémie u dospělých pacientů podstupujících chemoterapii hematologických malignit, kteří jsou středně až vysoce ohroženi syndromem nádorového rozpadu (TLS).

Studie CARES

Studie fáze IV CARES (Kardiovaskulární bezpečnost febuxostatu a alopurinolu u pacientů trpících dnou a kardiovaskulárními komorbiditami) (TMX-67_301) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená non-inferiority studie prováděná v USA, Kanadě a Mexiku za účelem vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti febuxostatu a alopurinolu u jedinců se dnou a závažnými kardiovaskulárními komorbiditami. Srovnávání účinků febuxostatu na kardiovaskulární systém oproti alopurinolu se zúčastnilo více než 6 000 pacientů.

Primární cílový parametr v studii CARES byl čas do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) zahrnující non-fatální infarkt myokardu (MI), non-fatální cévní mozkovou příhodu, kardiovaskulární úmrtí a nestabilní anginu pectoris s urgentní srdeční revaskularizací. Cílové parametry (primární a sekundární) byly vyhodnoceny na základě analýzy podle původního léčebného záměru (ITT) a zahrnovaly všechny subjekty, kteří byli randomizováni a obdrželi alespoň jednu dávku dvojitě zaslepených studovaných léčiv.

Celkově 56,6 % pacientů ukončilo studii předčasně a 45 % pacientů se nedostavilo ke všem návštěvám naplánovaným ve studii. V souhrnu bylo sledováno 6190 pacientů, medián sledování byl 32 měsíců a medián trvání expozice byl 728 dní pro pacienty ve skupině febuxostatu (n = 3098) a 719 dní ve skupině alopurinolu (n = 3092).

Výskyt primárního cílového parametru MACE byl u febuxostatu podobný jako u alopurinolu (10,8 % vs. 10,4 % pacientů; poměr rizik 1,03; 95 % dvoustranný opakovaný interval spolehlivosti 0,87–1,23).

Při analýze jednotlivých složek MACE (sekundární ukazatel) byl výskyt kardiovaskulárního úmrtí vyšší u febuxostatu než u alopurinolu (4,3 % vs. 3,2 % pacientů; poměr rizik 1,34; 95 % interval spolehlivosti 1,03–1,73). Výskyt ostatních MACE byl podobný u skupin febuxostatu i alopurinolu, tj. non-fatální infarkt myokardu (3,6 % vs. 3,8 % pacientů; poměr rizik 0,93; 95 % interval spolehlivosti 0,72–1,21), non-fatální cévní mozková příhoda (2,3 % vs. 2,3 % pacientů; poměr rizik 1,01; 95 % interval spolehlivosti 0,73–1,41) a urgentní revaskularizace z důvodu nestabilní anginy pectoris (1,6 % vs. 1,8 % pacientů; poměr rizik 0,86; 95 % interval spolehlivosti 0,59–1,26). Výskyt celkové mortality byl vyšší u febuxostatu než u alopurinolu (7,8 % vs. 6,4 % pacientů; poměr rizik 1,22; 95 % interval spolehlivosti 1,01–1,47), což bylo způsobeno především vyšším výskytem kardiovaskulárního úmrtí v této skupině.

Studie FAST

V Evropě si regulační orgány EU vyžádaly studii fáze IV FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial – Zkrácená srovnávací studie febuxostatu vůči alopurinolu) k vyhodnocení bezpečnosti febuxostatu ve srovnání s alopurinolem u pacientů s chronickou symptomatickou hyperurikémií a rizikovým kardiovaskulárním faktorem. Studie aktuálně probíhá a výsledky se očekávají v druhém čtvrtletí 2020.

Souhrn údajů o přípravku a příbalový leták pro pacienty bude aktualizován tak, aby odrážel výsledky studie CARES a zahrnoval konkrétní doporučení pro předepisující lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontakt na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci

Berlin-Chemie/A. Menarini Ceska republika s.r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle
office@berlin-chemie.cz

S případnými dotazy se prosím obračejte na zástupce medicínského oddělení:

MUDr. Mirek Pátek, MBA, tel.: +420 267 199 331, e-mail: mpatek@berlin-chemie.com

Odkazy:

[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.