



Sadržaj pisma je odobren od strane  
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Podgorica, 18.06.2019.

**Pismo zdravstvenim radnicima o povećanju rizika od kardiovaskularne smrti i smrti zbog bilo kog uzroka kod pacijenata liječenih febeksostatom u studiji CARES**

Poštovani,

Kompanija „Berlin-Chemie/Menarini Montenegro“ d.o.o.– Podgorica, nosilac dozvole za lijek ADENURIC® (febeksostat), u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), želi da Vas obavijesti o sljedećem:

**Sažetak**

- U kliničkom ispitivanju faze IV (studija CARES) kod pacijenata s gihtom i istorijom teže kardiovaskularne (KV) bolesti primijećen je značajno veći rizik od smrti zbog bilo kog uzroka i smrti povezane sa kardiovaskularnom bolesti kod pacijenata liječenih febeksostatom u poređenju s pacijentima liječenim alopurinolom.
- Liječenje febeksostatom kod pacijenata s postojećom težom KV bolešću (npr. infarkt miokarda, moždani udar ili nestabilna angina) treba izbjegavati, osim ako nijedna druga terapija nije odgovarajuća.

**Dodatne informacije**

Febeksostat je nepurinški selektivni inhibitor ksantin oksidaze koji iskazuje antihiperurikemičnu aktivnost redukovanjem stvaranja urične kiseline.

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

Takođe, febeksostat od 120 mg indikovano je za prevenciju i liječenje hiperurikemije kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti hemoterapiji za hematološke maligne bolesti i imaju srednje visoki do visoki rizik za nastajanje sindroma tumorske lize (STL).

**Studija CARES**

Studija CARES faze IV (kardiovaskularna bezbjednost febeksostata i alopurinola kod pacijenata s gihtom i kardiovaskularnim komorbiditetima) (TMX-67\_301) bila je multicentrična, randomizovana,

dvostruko slijepa, neinferiorna studija sprovedena u SAD-u, Kanadi i Meksiku sa ciljem procjene KV bezbjednosti febeksostata i alopurinola kod ispitanika s gihtom i težim kardiovaskularnim komorbiditetima. Kod više od 6000 pacijenata, poređen je KV ishod s febeksostatom u odnosu na alopurinol.

Primarni ishod u studiji CARES bilo je vrijeme do prve pojave velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (*major adverse cardiovascular events* - MACE), u koje spadaju nefatalni infarkt miokarda (MI), nefatalni moždani udar, KV smrt i nestabilna angina s urgentnom koronarnom revaskularizacijom. Primarni i sekundarni ishodi analizirani su u skladu sa *intention-to-treat* (ITT) analizom, obuhvatajući sve ispitanike koji su bili randomizirani i koji su primili najmanje jednu dozu lijeka u dvostruko slijepom ispitivanju. Ukupno je 56,6 % ispitanika prevremeno prekinulo liječenje u toku studije, a 45 % ispitanika nije dovršilo sve posjete u ispitivanju. Ukupno je praćeno 6190 pacijenata za medijanu od 32 mjeseca, a medijana trajanja izlaganja bila je 728 dana za pacijente u grupi s febeksostatom (n=3098) i 719 dana u grupi s alopurinolom (n=3092).

Primarni ishod MACE pojavljivao se sličnom učestalošću u grupama liječenim febeksostatom i alopurinolom (10,8 % u poređenju s 10,4 % pacijenata; stepen rizika [HR] 1,03; interval dvostruke ponovljene 95 %-tne pouzdanosti [CI] 0,87-1,23).

U analizi pojedinačnih komponenti MACE-a (sekundarni ishodi), učestalost KV smrti bila je značajno viša s febeksostatom u poređenju s alopurinolom (4,3 % u poređenju s 3,2 % pacijenata; 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 poređenju s 3,8 % pacijenata; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), nefatalni moždani udar (2,3 % u poređenju s 2,3 % pacijenata; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) i urgentna revaskularizacija usljed nestabilne angine (1,6 % u poređenju s 1,8 % pacijenata; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Učestalost smrti zbog bilo kojeg uzroka takođe je bila značajno viša s febeksostatom u poređenju s alopurinolom (7,8 % u poređenju s 6,4 % pacijenata; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47) i uglavnom je bila uzrokovana višom učestalošću KV smrti u toj grupi.

#### *Studija FAST*

U Evropi su regulatorna tijela EU zahtijevala sprovođenje studije FAST faze IV sa ciljem procjene bezbjednosti febeksostata u poređenju s alopurinolom kod pacijenata s hroničnom simptomatskom hiperurikemijom i faktorom KV rizika. Studija je trenutno u toku, a rezultati se očekuju u drugom tromjesečju 2020. godine.

Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za pacijenta će biti ažurirani kako bi obuhvatili rezultate studije CARES i posebne preporuke za propisivače.

#### ***Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava***

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka ADENURIC prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CALIMS ([www.calims.me](http://www.calims.me)) i poslati na jedan od sljedećih načina:

#### **Poštom na adresu**

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore  
Bulevar Ivana Crnojevića 64A

81000 Podgorica  
Tel: 020 310 280  
Fax: 020 310 581

**Elektronskom poštom:** nezelenadejstva@calims.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- Putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- Pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CALIMS - [www.calims.me](http://www.calims.me)

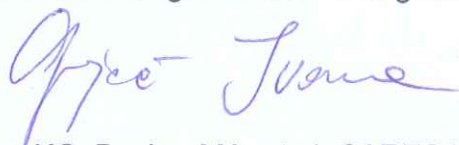
Dodatno, sumnju na neželjena dejstva lijeka ADENURIC možete prijaviti zaposlenima u kompaniji koja je nosilac dozvole za lijek, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima na terenu.

**Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek:**

„Berlin-Chemie/Menarini Montenegro“ d.o.o. – Podgorica  
Oktobarske revolucije br.120, 81000 Podgorica  
e-mail: pv-montenegro@berlin-chemie.com  
telefon: +382 67 605 232

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

Ivona Gnječ  
Odgovorno lice za farmakovigilancu  
„Berlin-Chemie/Menarini Montenegro“ d.o.o. – Podgorica



**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.