



27.06.2019

## **ADENURIC (febúxóstat): aukin hættu á dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af öllum orsökum hjá sjúklingum meðhöndluðum með febúxóstat í CARES-rannsókninni**

**Kæri læknir,**

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu (EMA) og Lyfjastofnun

vill Menarini International Operations Luxembourg S.A. koma eftirfarandi á framfæri við þig:

### ***Samantekt***

- Í IV. stigs klínískri rannsókn (CARES-rannsókninni) á sjúklingum með þvagsýrugigt og sögu um alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm kom fram marktækt meiri hættu á dauða af hvaða orsök sem er og dauða í tengslum við hjarta- og æðasjúkdóm hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með febúxóstat samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með allópúrínóli.
- Forðast skal meðferð með febúxóstat hjá sjúklingum sem eru þegar með alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartadrep, heillaslag eða hvikula hjartaöng) nema engir aðrir meðferðarkostir eigi við.

### ***Bakgrunnur öryggissjónarmiða***

Febúxóstat er hemill án púríns sem er sértækur fyrir xanthin-oxídasa og verkar gegn þvagsýrudreyra með því að minnka myndun þvagsýru.

Febúxóstat, í skömmtunum 80 mg og 120 mg, er ætlað til meðhöndlunar á langvinnum þvagsýrudreyra við aðstæður þar sem útfelling úrats hefur þegar átt sér stað (þ.m.t. þegar saga er um, eða viðkomandi er með, þvagsýrugigtarhnúta og/eða þvagsýrugigt).

Ennfremur er febúxóstat 120 mg ætlað til að koma í veg fyrir og meðhöndla þvagsýrudreyra hjá fullorðnum sjúklingum sem eru í krabbameinslyfjameðferð vegna illkynja blóðsjúkdóma og í miðlungsmikilli til mikilli hættu á að fá æxlislysuheilkenni.

### ***CARES-rannsóknin***

IV. fasa CARES-rannsóknin (á öryggi hjarta og æða með febúxóstat og allópúrínóli hjá sjúklingum með þvagsýrugigt og hjarta- og æðasjúkdóma sem fylgisjúkdóma (comorbidities)) (TMX-67\_301) var fjölsetra, tvíblind slembirannsókn til að meta jafngildi (non-inferiority) sem fór fram í Bandaríkjunum, Kanada og Mexíkó til að meta öryggi hjarta og æða við notkun febúxóstats og allópúrínóls hjá

einstaklingum með þvagsýrugigt og meiriháttar hjarta- og æðasjúkdóma sem fylgisjúkdóma. Fleiri en 6.000 sjúklingar voru fengnir til þátttöku til að bera saman hjarta- og æðatengdar útkomur með febúxóstatí samanborið við allópúrinól.

Aðalendapunktur CARES-rannsóknarinnar var tíminn fram að fyrstu alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (major adverse cardiovascular events (MACE)) og var samsettur aðalendapunktur úr hjartadrepum sem ekki var banvænt, heilaslagi sem ekki var banvænt, dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóms og hvikulli hjartaöng með bráðri kransæðahjáveituaðgerð. Endapunktarnir (aðal- og auka-) voru greindir samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (e. ITT analysis), og innihélt alla þátttakendur sem var slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindu rannsóknarlyfi.

Í heild hættu 56,6% sjúklinga í rannsóknarmeðferðinni fyrir tímann og 45% sjúklinga mættu ekki í allar rannsóknarkomur. Í heild var fylgst með 6.190 sjúklingum í að miðgildi 32 mánuði og var miðgildi meðferðarlengdar 728 dagar hjá sjúklingum í febúxóstat-hópnum (n = 3.098) og 719 í allópúrinól-hópnum (n = 3.092).

Tíðni MACE-aðalendapunktsins var svipuð í febúxóstat- og allópúrinól-meðferðarhópnum (10,8% samanborið við 10,4% sjúklinga, í sömu röð; áhættuhlutfall [HR] 1,03; tvíhliða endurtekið 95% öryggisbil [CI] 0,87-1,23).

Í greiningu á einstökum þáttum MACE (aukaendapunktur) var tíðni dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma marktækt hærri með febúxóstatí en allópúrinóli (4,3% samanborið við 3,2% sjúklinga; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Tíðni annarra MACE-atburða var svipuð í febúxóstat- og allópúrinól-hópnum, þ.e. hjartadrep sem olli ekki dauðsföllum (3,6% samanborið við 3,8% sjúklinga; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), heilasög sem ollu ekki dauðsföllum (2,3% samanborið við 2,3% sjúklinga; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) og bráð hjáveituaðgerð vegna hvikullar hjartaöngvar (1,6% samanborið við 1,8% sjúklinga; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Tíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem er var einnig marktækt hærri með febúxóstatí en allópúrinóli (7,8% samanborið við 6,4% sjúklinga; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), sem var aðallega vegna hærri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í þeim hópi.

### *FAST-rannsókn*

Í Evrópu hafa eftirlitsstofnanir ESB gert þá kröfu að í IV. fasa FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) rannsókninni sé metið öryggi febúxóstats í samanburði við allópúrinól hjá sjúklingum með langvarandi þvagsýrugigt, með einkennum, og með áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Rannsóknin er í gangi og niðurstaðna hennar er vænst í öðrum ársfjórðungi 2020.

Samantektin á eiginleikum lyfs og fylgiseðillinn verða uppfærð til að endurspegla niðurstöður CARES-rannsóknarinnar og til að þau hafi að geyma sérstakar ráðleggingar fyrir þá sem ávísa lyfinu.

Lyfið sem hér um ræðir (Adenuric/febúxóstat) er ekki markaðssett á Íslandi og er notað gegn undanþágulyfseðli. Vinsamlega athugið að mikilvægar öryggisupplýsingar (fræðslufni og/eða bréf til heilbrigðisstarfsmanna) eru alla jafna ekki send heilbrigðisstarfsmönnum þegar um er að ræða lyf sem notuð eru gegn undanþágulyfseðli. Lyfjastofnun minnir á að almennt gildir að slíkum lyfjum fylgja engar upplýsingar eða áletranir á íslensku og upplýsingagjöf lækna til sjúklinga er því enn mikilvægari en venjulega.

Bréfið er sent heimilislæknum/heilsugæslulæknum, gigtarlæknum, bæklunarlæknum, öldrunarlæknum, nýrnalæknum, lyflæknum og hjartalæknum.

Viðtakendur bréfsins eru hvattir til þess að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.


### **Tilkynning aukaverkana**

Heilbrigðisstarfsmenn eiga að til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar ([www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)).

### **Tengiliðir fyrirtækis**

Jaleh Khabirinejad, M.D.  
Pharmacovigilance Manager

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
5 Rue Eugène Ruppert, Luxembourg  
Phone: +352 26497696  
Fax: +352 26497649  
E-mail: [jkhabirinejad@menarini.lu](mailto:jkhabirinejad@menarini.lu)

  
Dr. Francesco Sarlo, MD  
European Qualified Person for Pharmacovigilance  
Menarini International Operations Luxembourg S.A.

### **Heimildir:**

[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.