

RUS 118/27.06.2019

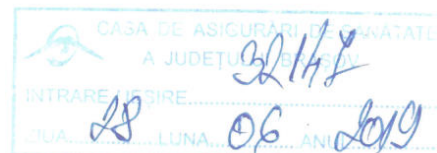
Menarini

Către,

Casa de Asigurări de Sănătate

În atenția,

Doamnei/Domnului Președinte - Director General



În conformitate cu adresa ANMDM nr. 7744E/14.06.2019, înregistrată la C.N.A.S. cu nr. RV5118/20.06.2019 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Menarini International Operations Luxembourg SA pentru informarea profesionistilor din domeniul sanataii privind medicamentul **Adenuric** (febuxostat): risc crescut de deces din cauza cardiovasculară și mortalitate din toate cauzele la pacienții tratați cu febuxostat în cadrul studiului CARES.

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății – **Adenuric** (febuxostat): Risc crescut de deces din cauză cardiovasculară și mortalitate din toate cauzele la pacienții tratați cu febuxostat în cadrul studiului CARES.”

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

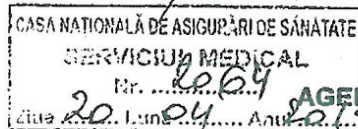
Cu stimă,

PREȘEDINTE
Răzvan Teohari Vulcănescu
VICEPREȘEDINTE

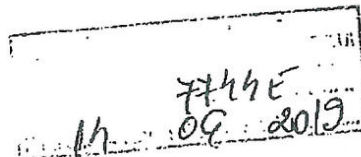
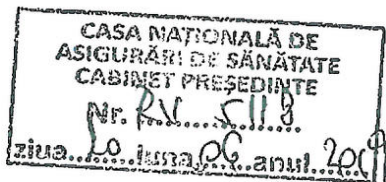
Fec 1653/04.06.2019

08:58:15 20-06-2019

1 / 4



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
 Tel: +4021-317.11.15
 Fax: +4021-316.34.97
 www.anm.ro



Către,

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Domnului Președinte Răzvan Teohari Vulcănescu

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Menarini International Operations Luxembourg S.A. pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății privind medicamentul Adenuric (febuxostat): risc crescut de deces din cauză cardiovasculară și mortalitate din toate cauzele la pacienții tratați cu febuxostat în cadrul studiului CARES.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDM va publica pe website (www.anm.ro) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politica medicamentului și a dispozitivelor medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

PREȘEDINTE,

Marius Daniel SÎȘU



Coordonator Serviciu Farmacovigilență
și Managementul riscului,

Dr. Roxana STROE

1001
reg. info
CNS

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTI DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Iunie 2019

ADENURIC (febuxostat): risc crescut de deces din cauză cardiovasculară și mortalitate din toate cauzele la pacienții tratați cu febuxostat în cadrul studiului CARES

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), compania, Menarini International Operations Luxembourg S.A. dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- Într-un studiu clinic de fază IV (studiul CARES), la pacienții cu gută și antecedente de boală cardiovasculară majoră, s-a constatat un risc semnificativ crescut în ceea ce privește mortalitatea din toate cauzele și decesul din cauză cardiovasculară, la pacienții tratați cu febuxostat în comparație cu pacienții tratați cu alopurinol.
- Pentru pacienții cu boală cardiovasculară majoră preexistentă (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală instabilă) tratamentul cu febuxostat trebuie evitat, cu excepția cazului în care nu există alte opțiuni de tratament adecvate.

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță

Febuxostat este un inhibitor selectiv, nepurinic al xantin-oxidazei care prezintă activitate anti-hiperuricemică prin reducerea formării de acid uric.

În doze de 80 mg și 120 mg, febuxostat este indicat pentru tratamentul hiperuricemiei cronice în cadrul afecțiunilor în care depunerea de urați a avut deja loc (inclusiv antecedente sau prezența de tof gutoși și/sau artrită gutoasă).

În plus, febuxostat de 120 mg este indicat pentru prevenirea și tratarea hiperuricemiei la pacienții adulți care efectuează chimioterapie pentru boli maligne hematologice cu risc intermediar spre ridicat de sindrom de liză tumorală (SLT).

Studiul CARES

Studiul de fază IV CARES (Siguranța cardiovasculară a febuxostat și alopurinol la pacienții cu gută și comorbidități cardiovasculare) (TMX-67_301) a fost un studiu de non-inferioritate multicentric, randomizat, în regim dublu-orb efectuat în S.U.A., Canada și Mexic pentru a evalua siguranța cardiovasculară a febuxostat și alopurinol la subiecții cu gută și comorbidități

cardiovasculare majore. Peste 6.000 de pacienți au fost recrutați pentru a compara rezultatele cardiovasculare la utilizarea febuxostat față de alopurinol.

Criteriul final principal de evaluare în cadrul studiului CARES I-a reprezentat durata până la prima apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (MACE - major adverse cardiovascular events), un criteriu compus reprezentat de infarct miocardic (IM) non-letal, accident vascular cerebral non-letal, deces din cauză cardiovasculară și angină pectorală instabilă cu revascularizare coronariană de urgență. Criteriile finale (primare și secundare) au fost analizate conform evaluării pentru populația aflată în intenție de tratament (ITT - intention-to-treat) incluzând toți subiecții care au fost randomizați și au primit cel puțin o doză din medicația studiului dublu-orb.

În total, 56,6% dintre pacienți au întrerupt prematur tratamentul studiului și 45% dintre pacienți nu au finalizat toate vizitele studiului. În total, 6.190 de pacienți au fost urmăriți în medie timp de 32 de luni și durata medie a expunerii a fost de 728 de zile pentru pacienții din grupul febuxostat ($n=3.098$) și 719 zile în grupul alopurinol ($n=3.092$).

Criteriul final principal de evaluare MACE a apărut în procente similare în grupurile de tratament cu febuxostat și alopurinol (10,8% față de 10,4% dintre pacienți; risc relativ [RR] 1,03; interval de încredere [II] de 95% bilateral 0,87-1,23).

La analiza componentelor separate ale MACE (criteriul final secundar), rata deceselor din cauze cardiovasculare a fost semnificativ mai mare la utilizarea febuxostat față de alopurinol (4,3% față de 3,2% dintre pacienți; RR 1,34; II de 95% 1,03-1,73). Ratele celorlalte evenimente MACE au fost similare în grupurile febuxostat și alopurinol, adică IM non-letal (3,6% față de 3,8% dintre pacienți; RR 0,93; II de 95% 0,72-1,21), accident vascular cerebral non-letal (2,3% față de 2,3% dintre pacienți; RR 1,01; II de 95% 0,73-1,41) și revascularizare urgentă datorită anginei pectorale instabile (1,6% față de 1,8% dintre pacienți; RR 0,86; II de 95% 0,59-1,26). Rata mortalității din toate cauzele a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la utilizarea febuxostat față de alopurinol (7,8% față de 6,4% dintre pacienți; RR 1,22; II de 95% 1,01-1,47), care a fost, în principal, determinată de rata mai mare a deceselor din cauze cardiovasculare în acel grup.

Studiul FAST

În Europa, studiul faza IV FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) a fost solicitat de către autoritățile de reglementare pentru a evalua siguranța febuxostat în comparație cu alopurinol la pacienții cu hiperuricemie cronică simptomatică și factor de risc cardiovascular. În prezent, studiul este în derulare și se preconizează că rezultatele vor fi disponibile în al doilea trimestru din 2020.

Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul pentru pacient vor fi actualizate astfel încât să reflecte rezultatele studiului CARES și să includă recomandări specifice pentru cei care prescriu medicamentul.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina

web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48,

Sector 1, București, 011478- RO, România

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +40 213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

BERLIN-CHEMIE A.MENARINI SRL

Floreasca Business Park, Calea Floreasca 169A

corp A, etaj 7, sector 1,

Bucuresti, 014459

Tel: +4 021 232 34 32,

Fax: +4 021 233 08 26

E-mail: romania@berlin-chemie.com

Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață

Dacă aveți întrebări sau doriți informații suplimentare, vă rugăm să contactați Departamentul Medical al companiei la datele de contact de mai sus.

Referințe:

- [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.