



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 08.07.2019
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
T: +43 505 55-36246
E-Mail: Rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über ein erhöhtes Risiko für Tod aus kardiovaskulären Ursachen und Tod jeglicher Ursache bei Patienten, die in der CARES-Studie mit Febuxostat behandelt wurden

ADENURIC 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: EU/1/08/447/003-004,009-012
ADENURIC 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: EU/1/08/447/001-002,005-008
Zulassungsinhaber: Menarini	
Feburo 120 mg-Filmtabletten	Zulassungsnummer: 137793
Feburo 80 mg-Filmtabletten	Zulassungsnummer: 137789
Zulassungsinhaber: G.L. Pharma	
Febuxostat +pharma 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138592
Febuxostat +pharma 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138591
Zulassungsinhaber: +pharma	
Febuxostat Accord 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138571
Febuxostat Accord 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138570
Zulassungsinhaber: Accord	
Febuxostat Aristo 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138507
Febuxostat Aristo 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138508
Zulassungsinhaber: Aristo Pharma	



Febuxostat Genericon 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138481
Febuxostat Genericon 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138480
Zulassungsinhaber: Genericon	
Febuxostat Krka 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: EU/1/18/1347/005-008
Febuxostat Krka 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: EU/1/18/1347/001-004
Zulassungsinhaber: Krka	
Febuxostat Mylan 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: EU/1/17/1194/009-016
Febuxostat Mylan 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: EU/1/17/1194/001-008
Zulassungsinhaber: Mylan S.A.S.	
Febuxostat ratiopharm 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138185
Febuxostat ratiopharm 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138184
Zulassungsinhaber: Teva	
Febuxostat Sandoz 120 mg - Filmtabletten	Zulassungsnummer: 137827
Febuxostat Sandoz 80 mg - Filmtabletten	Zulassungsnummer: 137826
Zulassungsinhaber: Sandoz	
Febuxostat STADA 120 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138143
Febuxostat STADA 80 mg Filmtabletten	Zulassungsnummer: 138142
Zulassungsinhaber: STADA	

Wirksamer Bestandteil: Febuxostat

Febuxostat in Dosen von 80 mg und 120 mg wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis). Außerdem wird Febuxostat 120 mg angewendet zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterziehen.

Zusammenfassung

- In einer klinischen Phase-IV-Studie (die CARES-Studie) an Patienten mit Gicht und einer aus der Krankengeschichte bekannten schwereren kardiovaskulären (CV) Erkrankung wurde bei Patienten, die mit Febuxostat behandelt wurden, ein wesentlich höheres Risiko für Tod jeglicher Ursache und für kardiovaskuläre Mortalität beobachtet als bei Patienten, die mit Allopurinol behandelt wurden.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | www.basg.gv.at | www.ages.at

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW



- Bei Patienten mit bestehender schwererer CV-Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina Pectoris) sollte die Behandlung mit Febuxostat vermieden werden, es sei denn, es bestehen keine anderen Therapieoptionen.

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Febuxostat ist ein selektiver Nicht-Purin-Hemmstoff der Xanthinoxidase, der antihyperurikämische Aktivität durch Reduktion der Harnsäurebildung zeigt.

Die CARES-Studie

Die Phase-IV-Studie CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities* – Kardiovaskuläre Sicherheit von Febuxostat und Allopurinol bei Patienten mit Gicht und kardiovaskulären Komorbiditäten) (TMX-67_301) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie, die in den USA, Kanada und Mexiko durchgeführt wurde, um die CV-Sicherheit von Febuxostat und Allopurinol bei Patienten mit Gicht und schwereren kardiovaskulären Komorbiditäten zu untersuchen. Es wurden mehr als 6.000 Patienten rekrutiert, um die CV-Ereignisrate unter Febuxostat mit der unter Allopurinol-Therapie zu vergleichen.

Der primäre Endpunkt bei CARES war die Zeit bis zum ersten Auftreten schwerer, unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE), wozu nicht-tödlicher Herzinfarkt (MI), nicht-tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod und instabile Angina Pectoris mit dringender Koronarrevaskularisation gehören. Die (primären und sekundären) Endpunkte wurden entsprechend der Intention-to-Treat-Untersuchung (ITT) analysiert, wobei alle Patienten einbezogen wurden, die randomisiert wurden und mindestens eine Behandlungsdosis der Prüfmedikation dieser Doppelblindstudie erhalten hatten.

Insgesamt 56,6 % der Patienten brachen die Prüfbehandlung vorzeitig ab und 45 % der Patienten erschienen nicht zu allen Besuchen der Studie. Insgesamt 6.190 Patienten wurden im Median 32 Monate lang nachverfolgt und die Behandlungsdauer betrug im Median 728 Tage bei

Patienten in der Febuxostat-Gruppe (n = 3.098) und 719 Tage in der Allopurinol-Gruppe (n = 3.092).

Der primäre MACE-Endpunkt trat mit ähnlicher Häufigkeit in den Febuxostat- und Allopurinol-Behandlungsgruppen auf (10,8 % ggü. 10,4 % der Patienten; Hazard Ratio [HR] 1,03; wiederholtes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,87-1,23).

Bei der Analyse der einzelnen Komponenten von MACE (sekundärer Endpunkt) war die Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen unter Febuxostat signifikant höher als unter Allopurinol (4,3 % ggü. 3,2 % der Patienten; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Die Häufigkeiten der anderen MACE-Ereignisse waren in der Febuxostat- und der Allopurinol-Gruppe ähnlich, d. h. nicht-tödlicher MI (3,6 % ggü. 3,8 % der Patienten; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), nicht-tödlicher Schlaganfall (2,3 % ggü. 2,3 % der Patienten; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) und Notrevaskularisation wegen instabiler Angina Pectoris (1,6 % ggü. 1,8 % der Patienten; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Auch die Gesamtmortalität war bei Febuxostat deutlich höher als bei Allopurinol (7,8 % ggü. 6,4 % der Patienten, HR 1,22, 95 % CI 1,01-1,47), was hauptsächlich auf der höheren Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen in dieser Gruppe beruht.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | www.basg.gov.at | www.ages.at

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW



FAST-Studie

In Europa wurde die Phase-IV-Studie FAST (*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial* – Vereinfachte Studie zu Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol) von den EU-Regulierungsbehörden verlangt, um die Sicherheit von Febuxostat im Vergleich mit Allopurinol bei Patienten mit chronischer symptomatischer Hyperurikämie und CV-Risikofaktor zu untersuchen. Die Studie läuft derzeit noch und die Ergebnisse werden bis zum zweiten Quartal 2020 erwartet.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und die Packungsbeilage werden aktualisiert, um den Ergebnissen der CARES-Studie Rechnung zu tragen und um spezifische Empfehlungen für die verschreibenden Ärzte aufzunehmen.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Febuxostat dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 8.7.2019

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>	
	<p>Signaturwert</p>	<p>vIvW5BeioTdbAwPsut1Pd/r/r0knp/ fhmturd2Sm0acclGu1loe1h sdzznsbaPPaG/vwDusbpcuA5u1D TW5ptBd0SDrA1n1DvsarlPv2AgG f/bhBTI/h2zirwIGmhASgAa 0AgGGBW5dr5I/WDfPhowPcvnBsp5PIllt p0pnnlsssSgsToriltgswAoz2G/Bmfz</p>

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | www.basg.gv.at | www.ages.at

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW