

2019 m. birželio 12 d.

Febuksostatas: padidėjusi mirties dėl širdies ir kraujagyslių ligų bei mirtingumo nuo įvairių kitų priežasčių rizika pacientams, gydomiems febeksostatu, CARES tyrimo metu

Gerb. sveikatos priežiūros specialiste,

„Menarini International Operations Luxembourg S.A.“, visų febeksostato registruotojų Lietuvoje vardu, kartu su Europos vaistų agentūra bei Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie LR SAM norėtų informuoti jus apie tai, kas išdėstyta toliau:

Santrauka

- IV fazės klinikiniame tyrime (CARES tyrimas), vykdytame su pacientais, sergančiais podagra bei sunkiomis kardiovaskulinėmis (KV) ligomis, mirtingumo nuo visų priežasčių ir su KV susijusios mirties rizika buvo daug didesnė pacientų, gydomų febeksostatu, palyginti su pacientais, gydomais alopurinoliu.
- Reikėtų vengti febeksostatu gydyti pacientus, sergančius anksčiau nustatyta sunkia KV liga (pvz., miokardo infarktas, insultas arba nestabili krūtinės angina), nebent netinka joks kitas gydymas.

Informacija apie saugumą

Febuksostatas yra selektyvus ksantino oksidazės inhibitorius be purino, pasižymintis priešhiperurikeminiu poveikiu, nes jis mažina šlapimo rūgšties susidarymą.

Febuksostatas (80 mg ir 120 mg dozė) indikuojamas lėtinei hiperurikemijai gydyti, kai jau yra pasireiškęs šlapimo rūgšties druskos kaupimasis (įskaitant buvusį ar esamą podagrinių mazgelių ir (arba) podagrinių artritą).

Be to, febuksostatas 120 mg indikuojamas hiperurikemijos prevencijai ir gydyti suaugusius pacientus, kuriems atliekama chemoterapija dėl hematologinių piktybinių navikų esant vidutinei arba didelei navikų lizės sindromo (TLS) rizikai.

CARES tyrimas

IV fazės CARES (Kardiovaskulinis saugumo tyrimas vartojant febeksostatą ir alopurinolį pacientams, sergantiems podagra bei kardiovaskulinėmis ligomis kartu) tyrimas (TMX-67_301) buvo daugiacentris, atsitiktinės imties, dvigubai aklas, nesiekiant įrodyti pranašumo, vykdytas JAV, Kanadoje ir Meksikoje norint įvertinti febeksostato ir alopurinolio saugumą KV tiriamiesiems, sergantiems podagra bei kardiovaskulinėmis ligomis kartu. Daugiau negu 6 000 pacientų buvo įtraukti į tyrimą, kad būtų galima palyginti su KV susijusias pasekmes vartojant febeksostatą arba alopurinolį.

Pirminė CARES vertinamoji baigtis buvo trukmė iki pirmo sunkaus nepageidaujamo kardiovaskulinio reiškinio (MACE), nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, mirties nuo KV ir nestabilios krūtinės anginos su skubia vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacija kombinacija. Vertinamosios baigtys

(pirminės ir antrinės) buvo analizuojamos pasitelkus ketinimo gydyti (KG) analizę, įskaitant visus tiriamuosius, kurie buvo atrinkti atsitiktinai ir gavo bent vieną dozę dvigubai aklo tyrimo vaisto.

Iš viso 56,6 % pacientų nutraukė gydymą anksčiau laiko, o 45 % pacientų neatvyko į visus tyrimo vizitus. Vidutiniškai 32 mėnesių laikotarpiu buvo stebima iš viso 6 190 pacientų, vidutinė poveikio trukmė buvo 728 pacientams febeksostato grupėje (n=3 098) ir 719 alopurinolio grupėje (n=3 092).

Pirminę MACE vertinamąją baigtį pasiekė panašus pacientų skaičius febeksostato ir alopurinolio grupėse (10,8 % palyginti su 10,4 % pacientų atitinkamai; HR (angl. *hazard ratio*) – rizikos santykis 1,03; dvipusis pakartotinio 95 % pasikliaustinasis intervalas [PI] 0,87–1,23).

Analizuojant atskirus MACE (antrinės vertinamosios baigties) komponentus, mirčių nuo KV skaičius buvo daug didesnis vartojant febeksostatą negu alopurinolį (4,3 % palyginti su 3,2 % pacientų; HR 1,34; 95 % PI 1,03–1,73). Kitų MACE reiškinių dažnis buvo panašus febeksostato ir alopurinolio grupėse, t. y. nemirtinas MI (3,6 % palyginti su 3,8 % pacientų; HR 0,93; 95 % PI 0,72–1,21), nemirtinas insultas (2,3 % palyginti su 2,3 % pacientų; HR 1,01; 95 % PI 0,73–1,41) ir skubi revaskuliarizacija dėl nestabilios krūtinės anginos (1,6 % palyginti su 1,8 % pacientų; HR 0,86; 95 % PI 0,59–1,26). Mirtingumo nuo visų priežasčių dažnis taip pat buvo daug didesnis vartojant febeksostatą negu alopurinolį (7,8 % palyginti su 6,4 % pacientų; HR 1,22; 95 % PI 1,01–1,47), o tai iš esmės lėmė didesnis mirčių dėl KV dažnis toje grupėje.

FAST tyrimas

ES reguliuojančiosios institucijos Europoje pareikalavo atlikti IV fazės FAST (Supaprastintą febeksostato ir alopurinolio tyrimą) tyrimą norint palyginti febeksostato saugumą su alopurinoliu, skiriamu pacientams, sergantiems lėtine simptomine hiperurikemija ir turintiems KV rizikos veiksnių. Tyrimas šiuo metu vykdomas ir tikimasi gauti rezultatus antrą 2020 m. ketvirtį.

Produkto charakteristikų santrauka ir informacijos pacientui lankstinukas bus atnaujinti norint pateikti CARES tyrimo rezultatus ir įtraukti konkrečias rekomendacijas vaistų skyrėjams.

Prašymas pranešti

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaisto registracijos. Taip galima stebėti vaisto naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt/>).

Be to, šiuos duomenis galite perduoti atitinkamo vaistinio preparato registruotojui, kurio kontaktiniai duomenys pateikiami žemiau.

Kompanijų kontaktinė informacija

Farmacijos kompanijų sąrašas, jų gaminami vaistiniai preparatai, kontaktiniai duomenys.

Kompanija	Vaisto pavadinimas	Elektroninis paštas	Telefonas	Faksas
------------------	---------------------------	----------------------------	------------------	---------------

UAB „Berlin Chemie Menarini Baltic“	Adenuric	lt@berlin-chemie.lt	+37052691947	+37052691951
Teva	Febuxostat Teva	info@sicor.lt	+37052660203	
Sandoz	Druniler	info.lithuania@sandoz.com	+37052636037	+37052636037
Mylan EPD	Febuxostat Mylan	sondra.kletniece@mylan.com	+371 26553288	

Nuorodos:

[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.

Registracijos ir vietinio vaistų saugumo padalinio vadybininkas

Vitalijus Michalkovas



