

Febuksostaat: kardiovaskulaarsete surmajuhtude ja kõigil põhjustel suremuse suurenenud risk

Lugupeetud tervishoiutöötaja,

Müügiloa hoidjad Menarini International Operations Luxembourg S.A., Sandoz Pharmaceuticals d.d ja Teva B.V. kokkuleppel Euroopa Ravimiametiga ja Eesti Ravimiametiga soovivad teid teavitada järgmisest.

Kokkuvõte

- IV faasi kliinilises uuringus (CARES) täheldati podagra ja varasema raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel märkimisväärselt suuremat kõigil põhjustel suremuse ja kardiovaskulaarse seosega surmajuhtude riski febuksostaadi ravirühmas võrrelduna allopurinooli ravirühmaga.
- **Olemasoleva tõsise kardiovaskulaarse haigusega (nt müokardiinfarkti, insuldi või ebastabiilse stenokardiaga) patsientide ravi febuksostaadiga tuleks vältida, välja arvatud juhul, kui teised ravivõimalused pole sobivad.**

Ohutusprobleemi taust

Febuksostaat on ksantiini oksüdaasi selektiivne inhibiitor, mis ei ole puriin ja mille hüperurikeemia vastane toime avaldub kusihappe tekke vähendamises.

Febuksostaat on annustes 80 mg ja 120 mg näidustatud kroonilise hüperurikeemia raviks seisundite korral, mil on juba toimunud uraadi ladestumine (sealhulgas varasem või olemasolev podagrasõlm ja/või podagra).

Lisaks on febuksostaat 120 mg näidustatud hüperurikeemia ennetamiseks ja raviks täiskasvanud patsientidel, kes saavad kemoteraapiat hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks ja kellel esineb mõõdukas kuni kõrge tuumori lüüsi sündroomi (TLS) risk.

Uuring CARES

IV faasi uuring CARES (febuksostaadi ja allopurinooli kardiovaskulaarne ohutus podagra ning kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel) (TMX-67_301) oli mitmekeskuseline, topeltpime mittehalevuse uuring, mis viidi läbi USAs, Kanadas ja Mehhikos, et hinnata febuksostaadi ja allopurinooli kardiovaskulaarset ohutust podagra ning raskemate kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega isikutel. Kaasatud oli enam kui 6000 patsienti, et võrrelda febuksostaadi kardiovaskulaarseid tulemusi allopurinooliga.

Uuringu CARES esmane tulemusnäitaja oli tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude (MACE) esimese esinemiseni kulunud aeg, mille hulka kuulusid mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult, kardiovaskulaarsed surmajuhud ja ebastabiilne stenokardia koos erakorralise koronaararterite revascularisatsiooniga. Tulemusnäitajaid (esmast ja teisest) analüüsiti ravikavatsuse (ITT) analüüsi alusel, mis hõlmas kõiki isikuid, kes olid randomiseeritud ja said vähemalt ühe doosi topeltpimedat uuringu ravimeid.

56,6% patsientidest katkestas ravi enneaegselt ja 45% patsientidest ei läbinud kõiki uuringu visiite. Kokku jälgiti 6190 patsienti keskmiselt 32 kuu vältel ning manustamise keskmine kestus oli febuksostaadi rühmas 728 päeva (n = 3098) ja allopurinooli rühmas 719 päeva (n = 3092).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude esmane tulemusnäitaja oli febüksostaadi ja allopurinooli ravirühmades samaväärsete määradega (vastavalt 10,8% vs 10,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,03; kahepoolne korratud 95% usaldusvahemik [CI] 0,87–1,23).

Tõsiste kardiovaskulaarsete nähtude individuaalsete komponentide analüüsis (teisene tulemusnäitaja) oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude määr febüksostaadi puhul märkimisväärselt kõrgem võrreldes allopurinooliga (4,3% vs 3,2% patsientidest; riskimäär [HR] 1,34; 95% usaldusvahemik [CI] 1,03–1,73). Teiste tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude määrad olid febüksostaadi ja allopurinooli rühmades sarnased, s.o mittefataalne müokardiinfarkt (3,6% vs 3,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,93; 95% usaldusvahemik [CI] 0,72–1,21), mittefataalne insult (2,3% vs 2,3% patsientidest; riskimäär [HR] 1,01; 95% usaldusvahemik [CI] 0,73–1,41) ja erakorraline revaskularisatsioon ebastabiilse stenokardia tõttu (1,6% vs 1,8% patsientidest; riskimäär [HR] 0,86; 95% usaldusvahemik [CI] 0,59–1,26). Kõigil põhjustel suremuse määr oli febüksostaadi puhul samuti märkimisväärselt kõrgem võrreldes allopurinooliga (7,8% vs 6,4% patsientidest; riskimäär [HR] 1,22; 95% usaldusvahemik [CI] 1,01–1,47), mille peamiseks põhjuseks oli kardiovaskulaarsete surmajuhtude suurem määr selles rühmas.

Uuring FAST

Euroopas nõuti ravimiametite poolt IV faasi uuringut FAST (febüksostaadi võrreldes allopurinooliga kooskõlastatud uuringut), et hinnata febüksostaadi ohutust võrreldes allopurinooliga kroonilise sümptomaatilise hüperurikeemiaga ja kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel. Uuring on praegu käimas ja tulemusi oodatakse 2020. aasta teiseks kvartaliks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja patsiendi infoleht ajakohastatakse, et kajastada uuringu CARES tulemusi ja lisada konkreetseid soovitusi seda väljakirjutavatele arstidele.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kõigist tõsistest kõrvaltoimetest tuleb teavitada Ravimiametit või müügiloa hoidjat. Teatada võib ka mittetõsistest kõrvaltoimetest.

Ravimiamet: kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt: <http://www.ravimiamet.ee>).

Müügiloa hoidjate kontaktid:

- OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti (Adenuric): Paldiski mnt 29, Tallinn 10612, e-mail: ee@berlin-chemie.com, tel. 667 5001.
- Sandoz d.d. Eesti filiaal (Druniler): Pärnu mnt 105, Tallinn 11312, e-mail: info.ee@sandoz.com, tel. 665 2405
- Teva B.V (Febuxostat Teva): UAB Sicor Biotech Eesti filiaal, tevaestonia@teva.ee, 661 0801

Viited:

[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.