

2019. gada 27. jūnijs

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

ADENURIC (febuksostats): palielināts kardiovaskulāras nāves un visu cēloņu mirstības risks pacientiem, kas ārstēti ar febuksostatu CARES pētījumā

Cien. veselības aprūpes speciālist!

Menarini International Operations Luxembourg S.A. pēc saskaņošanas ar Eiropas zāļu aģentūru (*European Medicines Agency EMA*) un Latvijas Zāļu valsts aģentūru (*ZVA*) vēlas jūs informēt par tālākminēto.

Kopsavilkums

- 4. fāzes klīniskajā pētījumā (CARES pētījumā) pacientiem ar podagru un nopietnām kardiovaskulārām (KV) slimībām novērots būtiski lielāks visu cēloņu mirstības risks un ar KV cēloņiem saistīts nāves risks pacientiem, kas ārstēti ar febuksostatu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar allopurinolu.
- Jāizvairās no to pacientu ārstēšanas ar febuksostatu, kuriem ir iepriekš pastāvoša nopietna KV slimība (piemēram, miokarda infarkts, insults vai nestabila stenokardija), izņemot gadījumus, kad nav piemērota neviena cita terapijas iespēja.

Sīkāka informācija par drošuma apsvērumiem un rekomendācijām

Febuksostats ir ne-purīna selektīvs ksantīna oksidāzes inhibitors ar prethiperurikēmisku iedarbību, samazinot urīnskābes veidošanos.

Febuksostats 80 mg un 120 mg devā paredzēts hroniskas hiperurikēmijas ārstēšanai, ja urīnskābe jau uzkrājas organismā (arī tad, ja pacientam anamnēzē vai pašlaik ir konstatēti urīnskābes depoziāti un/vai podagriskais artrīts).

Turklāt febuksostats 120 mg paredzēts hiperurikēmijas profilaksei un ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem veic ļaundabīga asins šūnu audzēja (ar vidēju vai lielu tumora līzes sindroma (TLS) risku) ķīmijterapiju.

CARES pētījums

4. fāzes CARES (Febuksostata un allopurinola kardiovaskulārais drošums pacientiem ar podagru un kardiovaskulārām blakusslimībām — "*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities*") pētījums (TMX-67_301) bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts ne-inferioritātes pētījums, ko veica ASV, Kanādā un Meksikā, lai novērtētu febuksostata un allopurinola drošumu pacientiem ar podagru un nopietnām kardiovaskulārām blakusslimībām. Tika iesaistīts vairāk nekā 6000 pacientu, lai salīdzinātu KV rezultātus, lietojot febuksostatu, salīdzinājumā ar allopurinolu.

CARES pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam nopietnajam nevēlamajam kardiālajam notikumam (MACE — "*major adverse cardiovascular event*"), kas ietver neletālu miokarda infarktu (MI), neletālu insultu, KV cēloņu izraisītu nāvi un nestabilu stenokardiju ar neatliekamu koronāro revaskularizāciju. Mērķa kritēriji (primārie un sekundārie) tika analizēti saskaņā ar ārstētās populācijas (ITT — "*intention-to-treat*") analīzi, ieskaitot visas pētāmās personas, kuras tika randomizētas un saņēma vismaz vienu dubultmaskētā pētījuma zāļu devu.

Kopumā 56,6% pacientu pētījuma ietvaros pārtrauca ārstēšanu priekšlaicīgi un 45% pacientu nepabeidza pētījuma vizīti. Kopumā tika pētīti 6190 pacienti vidēji 32 mēnešus, un vidējais iedarbības ilgums bija 728 dienas pacientiem febeksostata grupā (n=3098) un 719 dienas allopurinola grupā (n=3092).

Primārais MACE mērķa kritērijs febeksostata un allopurinola grupās tika sasniegts ar līdzīgu biežumu (attiecīgi 10,8% pret 10,4% pacientu; riska attiecība [RA] 1,03; divpusēji atkārtotais 95% ticamības intervāls [TI] 0,87–1,23).

MACE (sekundārā mērķa kritērija) individuālo komponentu analīzē KV cēloņu izraisītas nāves biežums bija ievērojami lielāks, lietojot febeksostatu, salīdzinājumā ar allopurinolu (4,3% pret 3,2% pacientu; RA 1,34; 95% TI 1,03–1,73). Citu MACE notikumu biežums febeksostata un allopurinola grupās bija līdzīgs, proti, neletāls miokarda infarkts (3,6% pret 3,8% pacientu; RA 0,93; 95% TI 0,72–1,21), neletāls insults (2,3% pret 2,3% pacientu; RA 1,01; 95% TI 0,73–1,41) un neatliekama revaskularizācija nestabilas stenokardijas dēļ (1,6% pret 1,8% pacientu; RA 0,86; 95% TI 0,59–1,26). Visu cēloņu izraisītas mirstības biežums arī bija ievērojami lielāks, lietojot febeksostatu, salīdzinājumā ar allopurinolu (7,8% pret 6,4% pacientu; RA 1,22; 95% TI 1,01–1,47), ko pārsvarā izraisīja lielāks KV cēloņu izraisītas nāves biežums šajā grupā.

FAST pētījums

ES uzraudzības iestādes Eiropā pieprasījušas 4. fāzes FAST (Vienkāršotais pētījums par febeksostatu pret allopurinolu — "*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial*") pētījumu, lai novērtētu febeksostata drošumu salīdzinājumā ar allopurinolu pacientiem ar hronisku simptomātisku hiperurikēmiju un KV riska faktoru. Pētījums šobrīd tiek veikts, un rezultātus paredzēts saņemt 2020. gada otrajā ceturksnī.

Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija tiks atjaunināta, lai atspoguļotu CARES pētījuma rezultātus un ietvertu konkrētas rekomendācijas tiem, kas to izraksta.

Latvijas Zāļu reģistrā ir reģistrētas šādas febeksostatu saturošas zāles:

- Adenuric 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes, Menarini International Operations Luxembourg S.A., Luksemburga
- Febuxostat Mylan 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes, Mylan S.A.S, Francija
- Druniler 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes, Sandoz d.d., Slovēnija
- Febuxostat Krka 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes, KRKA, d.d., Novo mesto, Slovēnija
- Febuxostat Universal Farma 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes, Universal Farma, S.L., Spānija
- Febuxostat Teva 80 mg un 120 mg apvalkotās tabletes, Teva B.V., Nīderlande

Ziņošana par blakusparādībām

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes “Ziņot par zāļu blaknēm”, un izvēloties “Ārstniecības personas, farmaceita ziņojuma veidlapa”.

Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

Uzņēmuma kontaktinformācija

Kontaktpersona plašākas informācijas iegūšanai par zālēm Adenuric:

Ar cieņu,



Agris Krūmiņš

Vietējās zāļu drošuma uzraudzības nodaļas un zinātniskā dienesta vadītājs

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Bauskas iela 58a, LV-1004, Rīga

Tālr: 67103210

Literatūras atsauču saraksts

[1] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *NEngl 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.