



01.06.2020 година

Писмо до здравствените работници за зголемен ризик од кардиоваскуларна смрт и смрт заради било која причина кај пациенти лекувани со фебуксостат во клиничкото испитување CARES

Почитувани здравствени работници,

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје во соработка со Агенцијата за лекови и медицински средства во Р.Македонија би сакале да ве информираме за следново:

Резиме

- Во IV-тата фаза од клиничкото испитување (CARES), кај пациенти со гихт лекувани со фебуксостат и анамнеза на тешка кардиоваскуларна (CV) болест забележан е значително поголем ризик за смртност од различни причини и смрт од CV причина во споредба со пациентите лекувани со алопуринол.
- Лекувањето со фебуксостат кај пациенти со претходно постоечка сериозна CV болест (на пр. инфаркт на миокардот, мозочен удар или нестабилна ангила пекторис) потребно е да се избегнува освен ако ниту едно друго лекување не е соодветно.

Дополнителни информации

Фебуксостат е непурински селективен инхибитор на ксантин оксидаза кој покажува антихиперурикемична активност со намалување на формирањето на урична киселина.

Фебуксостат во доза од 80 mg и 120 mg е индициран за лекување на хронична хиперурикемија, во услови кога веќе се појавило таложење на урати (вклучително и присуство на тофус и / или гихт артритис, моментално или во анамнезата).

Понатаму, фебуксостат во доза од 120 mg е индициран за превенција и лекување на хиперурикемија кај возрасни пациенти кои биле подложени на хемотерапија за хематолошки малигни болести при среден до висок ризик за настанување на синдром на туморска лиза (STL).

Испитување CARES

IV-тата фаза од клиничкото испитувањето CARES (кардиоваскуларна безбедност на фебуксостат и алопуринол кај пациенти со гихт и кардиоваскуларни коморбидитети) (TMX-67_301) било мултицентично, рандомизирано, двојно слепено испитување, неинфериорно испитување изведено во САД, Канада и Мексико заради проценка на кардиоваскуларната безбедност на фебуксостат и алопуринол кај испитаници со гихт и тешки кардиоваскуларни коморбидитети. Вклучени биле повеќе од 6000 пациенти за

да се споредат резултатите од CV исход со фебуксостат во споредба со алопуринол.

Примарната цел во испитувањето CARES било времето до првата појава на големи кардиоваскуларни штетни настани (англ. Major Adverse Cardiovascular Events, MACE), што вклучувало нефатален инфаркт на миокардот (MI) , нефатален мозочен удар, CV смрт и нестабилна ангина со итна коронарна реваскуларизација.

Крајните цели (примарни и секундарни) се анализирани според анализата за предвидување за лекување (англ. intention-to-treat, ITT), која ги вклучувала сите испитаници кои биле рандомизирани и кои примиле барем една доза на лекот при двојно слепо испитување.

Вкупно 56,6% од пациентите вклучени во испитувањето предвремено го прекинале лекувањето, а 45% од пациентите не ги довршиле сите посети за време на испитувањето.

Вкупно се следени 6190 пациенти за време на средната вредност од 32 месеци, а средното времетраење на изложеноста беше 728 дена во групата на фебуксостат ($n = 3098$) и 719 дена во групата на алопуринол ($n = 3092$).

Примарна мерка за исходот за MACE се појавила со слична стапка во групата на фебуксостат и групата на алопуринол (10,8% во однос на 10,4% пациенти; сооднос на ризик [HR] 1,03; двостраноповторен интервал на доверба 95% [CI] 0,87-1,23).

Во анализата на поединечните компоненти на MACE (секундарна мерка на исход), зачестеноста на CV смртност била значително повисока кај фебоксастатот отколку кај алопуринол (4,3% во однос на 3,2% болни; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Зацестеноста на другите MACE настани биле слични во групата на фебуксостат и групата на алопуринол, односно: нефатален инфаркт на миокардот (3,6% во однос на 3,8% пациенти; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), нефатален мозочен удар (2,3% во однос на 2,3% пациенти; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) и итна реваскуларизација заради нестабилна ангина (1,6% во однос на 1,8% пациенти; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26).

Стапката на смртност заради која било причина исто така била повисока во групата на фебуксостат отколку во групата на алопуринол (7,8% во однос на 6,4% болни; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), што главно било предизвикано од повисока стапка на CV смртност кај таа група.

Испитување FAST

Во Европа од страна на регулаторните органи на ЕУ било побарано спроведување на FAST испитување IV-та фаза заради проценка на безбедноста на примена на фебуксостат во споредба со алопуринол кај пациенти со хронична симптоматска хиперурикемија и CV ризик фактор. Испитувањето моментално е во тек а резултатите се очекуваат во второто трimesечје 2020 година.

Збирниот извештај за особините на лекот и упатството за лекот кои содржат фебуксостат ќе бидат ажурирани за да ги опфатат резултатите од испитувањето CARES и да се вклучат посебните препораки за пропишување.

Повик за пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето за сомневањата за несаканите дејства на лекот. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани дејства на лекот.



Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Контакт податоци за носителот на одобрение

Име на носителот на одобрение за ставање на лекот во промет	Име на лекот	e-mail	Телефон/фак
БЕЛУПО ДООЕЛ СКОПЈЕ	Abuxar	belupo@belupo.com.mk	Тел. број + 389 2403783 Факс број + 389 2403790

Со почит,

Валентина Крстевска дипл.фарм.
локално одговорно лице за фармаковигиланца

Reference:

- [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.

