

27.6.2019

Febuksostaatti: suurentunut sydän- ja verisuoniperäisten ja kaikista syistä johtuvien kuolemien riski febuksostaatilla hoidetuilla potilailla CARES-tutkimuksessa

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Febuksostaatin myyntiluvan haltijat tiedottavat yhteistyössä Euroopan lääkeviraston ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa seuraavaa:

Yhteenveto

- Vaiheen IV kliinisessä tutkimuksessa (CARES-tutkimus) niillä kihtipotilailla, joilla oli vakava sydän- ja verisuonisairaus ja joita hoidettiin febuksostaatilla, havaittiin merkittävästi suurempi sydän- ja verisuoniperäisten ja kaikista syistä johtuvien kuolemien riski kuin allopurinolilla hoidetuilla potilailla.
- Febuksostaatin käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on vakava sydän- ja verisuonisairaus (esim. sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriö tai epästabili angina pectoris) ja sitä voi harkita ainoastaan, jos muut hoitovaihtoehdot eivät tule kyseeseen.

Taustatietoa

Febuksostaatti on ei-puriiniselektiivinen ksantiinioksidaasin estäjä, jonka hyperurikemiaa estävä vaikutus perustuu virtsahapon muodostuksen vähentämiseen.

Febuksostaatti on tarkoitettu kroonisen hyperurikemian hoitoon 80 tai 120 mg:n annoksella silloin, kun uraattikertymiä on jo muodostunut (potilaalla on tai on aiemmin ollut kihtikyhmyjä tai kihtiartriitti).

Febuksostaatti 120 mg on myös tarkoitettu hyperurikemian ehkäisyyn ja hoitoon solunsalpaajahoitoa hematologiseen syöpäsairauteen saavilla aikuispotilailla, joilla tuumorilyysioireyhtymän riski on kohtalainen tai suuri.

CARES-tutkimus

Vaiheen IV CARES-tutkimus (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities, TMX-67_301) on monikeskuksinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu yhdenvertaisuustutkimus, joka toteutettiin Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Meksikossa. Sen tarkoituksena oli arvioida febuksostaatin ja allopurinolin turvallisuutta potilailla, joilla oli todettu kihti ja vakava sydän- ja verisuonisairaus. Tutkimukseen rekrytoitiin yli 6 000 potilasta febuksostaatin ja allopurinolin sydän- ja verisuonivaikutusten vertaamiseksi.

CARES-tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli aika ensimmäiseen merkittävään sydänperäiseen haittatapahtumaan, joihin lasketaan ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoverenkiertohäiriö, sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sekä epästabili angina pectoris ja siihen liittyvä kiireellinen sepelvaltimoiden revaskularisaatio. Ensi- ja toissijaisia päätemuuttujia analysoitiin hoitoaeanalyysin

mukaisesti sisällyttämällä tutkimukseen kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkotutkimuksen lääkettä.

56,6 % potilaista keskeytti tutkimuksen lääkehoidon ennen aikaisesti ja 45 % potilaista ei osallistunut kaikille tutkimuskäynneille. Yhteensä 6 190 potilasta seurattiin keskimäärin 32 kuukauden ajan ja altistuksen keston mediaani febuksostaattia saaneilla potilaille (n=3 098) oli 728 päivää ja allopurinolia saaneilla potilaille (n=3 092) 719 päivää.

Ensisijainen sydänperäinen haittatapahtuma oli yhtä yleinen febuksostaattiryhmässä ja allopurinoliryhmässä (10,8 % vs. 10,4 % potilaista; riskitiheyssuhde [HR] 1,03; kaksipuolinen 95 % luottamusväli [CI] 0,87-1,23).

Toissijaisia päätemuuttujia eli eri sydänperäisiä haittatapahtumia analysoitaessa sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien esiintyvyys oli merkittävästi suurempaa febuksostaattiryhmässä kuin allopurinoliryhmässä (4,3 % vs. 3,2 % potilaista; HR 1,34; CI 1,03-1,73). Muiden sydänperäisten haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen sekä febuksostaatti- että allopurinoliryhmissä: ei-fataali sydäninfarkti (3,6 % vs. 3,8 % potilaista; HR 0,93; CI 0,72-1,21), ei-fataali aivoverenkiertohäiriö (2,3 % vs. 2,3 % potilaista; HR 1,01; CI 0,73-1,41) ja epästabiiista angina pectoriksesta johtuva kiireellinen revaskularisaatio (1,6 % vs. 1,8 % potilaista; HR 0,86; CI 0,59-1,26). Myös kaikista syistä johtuva kuolleisuus oli merkittävästi suurempi febuksostaattiryhmässä (7,8 % vs. 6,4 % potilaista; HR 1,22; CI 1,01-1,47), mikä johtui pääasiassa suuremmasta sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien määrästä tässä ryhmässä.

FAST-tutkimus

Euroopan unionin lääkevalvontaviranomaiset vaativat tehtäväksi vaiheen IV FAST-tutkimuksen (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial), jossa verrataan febuksostaatin turvallisuutta allopurinoliin potilailla, joilla on krooninen oireinen hyperurikemia ja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä. Tutkimus on parhaillaan käynnissä ja tuloksia on odotettavissa vuoden 2020 kevääseen mennessä.

Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste päivitetään vastaamaan CARES-tutkimuksen tuloksia ja sisältämään tarkempia suosituksia lääkkeen määrääjille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä lääkkeiden haittavaikutuksista lääkevalvontaviranomaiselle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Yritysten yhteystiedot

Yritys	Kauppanimi	Sähköpostiosoite	Puhelin
Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy	Adenuric	fi@berlin-chemie.com	040 3000 760
Accord Healthcare Oy	Febuxostat Accord	finland@accord- healthcare.com	010 231 4180
KRKA Finland Oy	Febuxostat KRKA	info.fi@krka.biz	020 754 5330
Medical Valley Invest AB	Febuxostat Medical Valley	eu@xiromed.com	+46 40 122131

Viitteet:

[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.